AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR PROFESSOR DR. E. BUCHBORN

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN UND ENTWICKLUNG EINES ENDOSKOPS ZUR ANWENDUNG VON LASERSTRAHLEN BEI DER ENDOSKOPISCHEN BLUTSTILLUNG IM GASTROINTESTINALTRAKT

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

vorgelegt von
KARIN MORITZ
aus
München
1978

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547009_0016

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR PROFESSOR DR. E. BUCHBORN

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN UND ENTWICKLUNG EINES ENDOSKOPS ZUR ANWENDUNG VON LASERSTRAHLEN BEI DER ENDOSKOPISCHEN BLUTSTILLUNG IM GASTROINTESTINALTRAKT

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

vorgelegt von
KARIN MORITZ
aus
München
1978

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie und der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, München, (LMB 03112, 03118 und 03108) durchgeführt.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. M.M. Forell
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dem Andenken meines Vaters
Robert Moritz-Gaa, gest. 1956

Für die vorliegende Untersuchung sowie für eine Reihe von Vorarbeiten, die notwendig waren, habe ich von verschiedenen Seiten Unterstützung erfahren. Es ist mir ein Bedürfnis, allen, die mir geholfen haben, an dieser Stelle ausdrücklich zu danken.

Professor Dr. E. Buchborn, München, und ebenso
Professor Dr. M. M. Forell, München, habe ich für die große Freundlichkeit zu danken, die sie mir während meiner Arbeit an der Universitätsklinik München bewiesen.

Das Thema, das dieser Dissertation zugrunde liegt, wurde mir durch Dr. P. Kiefhaber, München, und seine Arbeit auf dem Gebiet der Laser-Endoskopie ermöglicht. Ihm bin ich zu besonderem Dank verpflichtet.

Danken möchte ich auch Herrn L. Bestler, München, für die Herstellung der technischen Zeichnungen.
Ebenso Herrn K. Bauhaus, München, für seine private Hilfestellung beim Umbau der Endoskope und
Herrn W. Schlicht, München, für die, ebenfalls in privater Arbeit hergestellten, ersten Laserfenster und die Ausführung der anfangs häufigen Reparaturen der Geräte.

Frau J. Bergmann-Cossen, früher München, danke ich für ihre Mithilfe bei den histologischen Arbeiten.

Ebenso danke ich Dr. P. Lehnert für Hilfe und Ratschläge.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Problemstellungen	9
2.1.	Gerätetechnik	9
2.2.	Tierexperimente	9
2.3.	Histologie	10
3.	Technik	11
3.1.	Gerätetechnische Entwicklung mit Ergebnissen	11
3.2.	Tierexperimente zur endoskopischen Blutstillung mit Laserstrahlen	23
3.2.1.	Untersuchungen am eröffneten Magen	23
3.2.2.	Endoskopische Untersuchungen	27
3.3.	Histologische Technik	29
4.	Tierexperimentelle Ergebnisse	35
4.1.	Ergebnisse der vergleichenden Blutstillung am eröffneten Magen mit dem Argon- und dem Nd-Yag-Laser	35
4.2.	Makroskopischer Aspekt der laserkoagulierten "akuten" Ulcera	37
4.3.	Histologische Ergebnisse	38
4.3.1.	Histologische Ergebnisse unmittelbar nach Laserkoagulation der experimentellen "akuten" Ulcera	38
4.3.2.	Abheilungsstadien der endoskopisch mit dem Nd-Yag-Laser gestillten blutenden "akuten" Ulcera	43
5.	Diskussion	55
5.1.	Gerätetechnik	55
5.2.	Histologische Technik	57
5.3.	Tierexperimentelle Ergebnisse	57
6.	Zusammenfassung	62
7.	Literaturvereichnis	65

1. Einleitung

Die Entwicklung der Endoskopie begann 1860, als Kussmaul einem Schwertschlucker ein 13 mm dickes Metallrohr in den Ösophagus einführte. Der etwa zur selben Zeit in England unternommene Versuch scheiterte an der Weigerung des dortigen Schwertschluckers (52).
Eine Betrachtung des Ösophagus und der Cardia konnte damit allerdings nur unzureichend vorgenommen werden, da die Beleuchtungsquelle sich an dem Ende des Geräts befand, das dem Betrachter zugewandt war. Eine Inspektion des Magens war damit unmöglich. Erst als Mikulicz, entsprechend der Erfindung Nitze's beim Cystoskop, die Beleuchtung an der Spitze des Instrumentes anbrachte, konnten Einzelheiten im Ösophagus und an der Cardia erkannt werden.
Die in den folgenden Jahren entwickelten Endoskope hatten noch alle einen starren Schaft. Die Verbesserungen waren: ein schwenkbarer Spiegel am distalen Schaftende, wodurch das Gesichtsfeld erweitert wurde; der Ersatz der Metallspitze durch eine solche aus Gummi, was die Perforationsgefahr verminderte; hinzu kamen eine um 15° abgewinkelte Spitze und eine Vorrichtung für eine Luftinsufflation (19).
Erst durch die langjährigen, intensiven Bemühungen Schindlers, München (19, 51, 52), gelang es, 1932 die Gastroskopie als diagnostische Methode in die Klinik einzuführen. Zusammen mit Wolf, Berlin, hatte sich Schindler seit 1922 darum bemüht, ein semiflexibles Gerät, mit starrem Ösophagus- und flexiblem Magenanteil, zu entwickeln. Die optische Einrichtung bestand aus Linsen mit kurzer Brennweite, die in geringen Abständen hintereinandergeschaltet waren und eine Abwinklung von 34° erlaubten.
Die Bemühungen, ein vollständig flexibles Gerät zu konstruieren, führten erst 1957 zum Erfolg, als von Hirshowitz in Zusammenarbeit mit der American Cystoscope Makers Company

ein Gastroskop mit einem Glasfaserbündel als optisches System herausgebracht wurde (18).
Die in den weiteren Jahren entwickelten hochflexiblen Geräte wurden in erster Linie für diagnostische Zwecke konstruiert. Therapeutische Eingriffe mit dem Endoskop wie die Polypektomie, die Fremdkörperextraktion, die Papillotomie oder die Blutstillung wurden erst später mit entsprechend modifizierten Geräten vorgenommen.

Die hohe Letalität bei notfallmäßiger operativer Versorgung gastrointestinaler Blutungen (unter extremen Voraussetzungen bis 100 %) (6, 44, 53, 60, 66) führte zu intensiven Bemühungen, eine endoskopische Methode zu entwickeln, die einen Einsatz, unabhängig von Blutungsart, Blutungsstärke und Lokalisation, im Rahmen der Notfallendoskopie erlaubt.

Die für die endoskopische Blutstillung entwickelte unipolare Elektrokoagulationssonde weist einige nicht unerhebliche Nachteile auf, die nur einen begrenzten endoskopischen Einsatz im Gastrointestinaltrakt erlauben:

1. Die Eindringtiefe der mit der Sonde erzeugten Nekrose ist nicht kontrollierbar, da sie sich nach der elektrischen Felddichte und dem Weg des geringsten elektrischen Widerstandes richtet. Damit besteht die Gefahr der unerwarteten Perforation (46) der relativ dünnen Wandungen (3 - 5 mm) im Gastrointestinaltrakt.
2. Die Sonde haftet bei der Koagulation am Gewebe fest. Beim Abheben wird die koagulierte Schicht wieder weggerissen, wodurch es zu einer erneuten Blutung kommen kann. Die mehrmalige Wiederholung dieses Vorgangs erzeugt tiefgreifende Defekte mit der Gefahr der Perforation. Durch Installation einer zentralen Öffnung der Sonde für einen während der Koagulation austretenden Strahl einer physiologischen Kochsalzlösung soll die-

ser Nachteil der Gewebehaftung beseitigt sein.

3. Bei ausschließlich tangential einsehbaren Blutungsquellen ist die Elektrokoagulationssonde nur bedingt einsetzbar.
4. Ösophagusvarizenblutungen können mit ihr lediglich in Einzelfällen gestillt werden.

Die endoskopische Sklerosierung von Varizen wird neuerdings zur Stillung von Varizenblutungen herangezogen. Durch die paravasale Injektion einer hyperosmolaren Sklerosierungslösung wird durch Kompression die Blutung gestillt. Der Einsatz dieser Methode beschränkt sich fast ausschließlich auf Blutungsdefekte, die im Ösophagus liegen (2, 21, 45, 67). Die Anwendung von Hitze- oder Gefriersonden, Clips oder Klebern befindet sich noch im Stadium experimenteller Erprobung.

Aufgrund der Vorarbeiten von Max Planck (47) erörterte Albert Einstein 1917 (5) in seiner Veröffentlichung "Zur Quantentheorie der Strahlung" erstmals die Vermutung der induzierten Emission. Realisiert wurde diese Idee durch die Russen Basov und Prokhorov und dem Amerikaner Townes mit der Entwicklung des "MASER" (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) (63).
Die dabei gewonnenen Erkenntnisse wurden in der Optik auf den Bereich des sichtbaren Lichts übertragen und führten durch Maiman (37) zur Erfindung der Laserstrahlen. LASER ist ein Akronym für Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. Laserlicht besteht aus einem gerichteten Strahl geringer Divergenz, dessen Wellen kohärent, monophasisch sind. Seine Wellenlänge - und damit sein Farbbereich - richtet sich nach dem verwendeten Laserausgangsmaterial.
Da es sich beim Laserlicht um energiereiche Strahlen handelt, kann bei seiner Absorption im Gewebe, abhängig von der Menge

der applizierten Energie, eine Erwärmung, eine Eiweißkoagulation oder eine Verdampfung (Schneidewirkung) des Gewebes auftreten.

Bald nach der Veröffentlichung von Maiman (37) wurden in verschiedenen medizinischen Bereichen Versuche mit Laserlicht durchgeführt. Die Anwendung erstreckte sich vor allem auf die Tumor- und Krebsforschung (27, 28, 36, 40), die Ophthalmologie (24, 35, 62, 68), die Zahnheilkunde (13, 14, 59), die Dermatologie (12, 15, 16, 17, 38, 39), die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (22, 23, 61), die plastische Chirurgie (7, 25), die Neurochirurgie (58) und später auch die Urologie (26, 56, 57).

Die medizinische Anwendung der Laser erfolgte anfangs nur im geraden Strahlengang. Erst später konnten über ein an den Laser angekoppeltes Röhrensystem, das durch Gelenke mit eingebauten Spiegeln miteinander verbunden war ("articulated arm"), die Laserstrahlung abgelenkt und relativ flexibel gehandhabt werden. Dieser "articulated arm" war für endoskopische Zwecke nicht verwendbar. Deshalb wurde auf die bei der Nachrichtentechnik verwendeten vollflexiblen, dünnen Lichtleiter (Glas-, Quarz-, Silice-Fasern) zurückgegriffen. Der Nachteil dieser handelsüblichen Fasern bestand in einem relativ großen Divergenzwinkel des aus der Faser austretenden Laserstrahls, so daß sie bei der Blutstillung nur innerhalb eines minimalen Abstands von der Blutungsquelle wirksam waren. Dieser Nachteil konnte durch die Entwicklung einer speziellen monomeren, zuerst bikonischen, dann trikonischen Quarzfaser (mit maximal 300 µm Ø) von Nath, München, ausgeschaltet werden (41).
Die Faser besitzt eine 90 %ige Transmission (bei 3 m Länge), wobei die sogenannte Parallelstrahligkeit des Laserlichts in hohem Maße erhalten bleibt (30, 31, 41, 42, 43). Die Divergenz des Strahles nach Austritt aus der Faser beträgt für

Argon-Laserlicht 1,2° und für Neodym-Yag-Laserlicht 4,2° (voller Winkel).

1972 stellte Nath dieses Transmissionssystem in der Chirurgischen Universitätsklinik München mit der Absicht vor, es für ein flexibles Laserskalpell weiterzuentwickeln. Kiefhaber, München, sah jedoch mit diesem Transmissionssystem eine Möglichkeit, den Laser für die endoskopische Blutstillung im Gastrointestinaltrakt einzusetzen.
Hierzu mußte der Lichtleiterquerschnitt reduziert werden, damit der Lichtleiter in den vorgegebenen Kanal des Endoskops eingeführt werden konnte. Für die endoskopische Blutstillung kamen zwei Laserquellen in Frage: der Argon-Ionen-Laser (Argon-Laser), ein Gas-Laser mit Emission im blaugrünen Spektralbereich ($\lambda \sim 0{,}5$ µm) und der Neodym-Yag-Laser (Nd-Yag-Laser), ein Festkörper-Laser mit Emission im nahen infraroten Spektralbereich ($\lambda = 1{,}06$ µm).

Bei Hunden konnte laparoskopisch an der Leber und gastroskopisch an der unversehrten Magenschleimhaut nachgewiesen werden, daß die Strahleindringtiefe bei der Laserkoagulation genauer zu kontrollieren ist als die Eindringtiefe bei der Elektrokoagulation. (Die Strahleindringtiefe wird als diejenige verstanden, bei der die auftreffende Intensität auf den Wert $\frac{1}{e}$ absinkt). Die gemessene Strahleindringtiefe an der nicht blutenden Magenschleimhaut betrug beim Argon-Laser 0,36 mm, bei dem Nd-Yag-Laser 1,75 mm. Die nach Laserkoagulation beobachteten Nekrosezonen waren wesentlich kleiner als nach Elektrokoagulation und erlaubten den Einsatz des Lasers im Bereich des Gastrointestinaltraktes (30, 42).
Damit waren die Voraussetzungen gegeben, den Laser bei der Blutstillung im Gastrointestinaltrakt zu erproben. Das von Goodale angegebene Ulcusmodell (11), bei dem der Schleim-

hautdefekt mit angewärmter Salzsäure erzeugt wird, erwies sich als untauglich, da die Defekte in Größe und Blutungsintensität nicht reproduzierbar waren. Hingegen konnten durch mehrfache Gewebeentnahmen am selben Ort mit den üblichen Biopsiezangen in Größe und Tiefe reproduzierbare Blutungsdefekte gesetzt werden.
Die Blutstillung mit dem Argon-Laser ergab wegen der geringen Strahleindringtiefe zwar nur geringe Nekrosezonen in der Magenwand, die Stillung stärkerer Blutungen erwies sich jedoch als schwierig und solche starker Blutungen als unmöglich (30).
Beim Nd-Yag-Laser, mit einer etwa fünfmal größeren Strahleindringtiefe, ergab die Verwendung von niedrigen Laserausgangsleistungen (bis 18 Watt) und langen Expositionszeiten Koagulationsnekrosen bis zur Serosa (30). Damit schied der Nd-Yag-Laser für diese Art der Anwendung vorerst aus.
Die Bemühungen richteten sich deshalb zunächst hauptsächlich auf die Verwendung des Argon-Lasers, obwohl die Ergebnisse der endoskopisch durchgeführten Blutstillungsversuche an Mucosa-Defekten des Magens von Hunden nicht befriedigend waren. Bei der Koagulation stark blutender, teils spritzender Arterien und Venen des großen Netzes laparotomierter Hunde zeigte sich jedoch eindeutig, daß der Argon-Laser, trotz seiner bestechenden Eigenschaft der geringen Strahleindringtiefe, für die Stillung starker Blutungen nicht eingesetzt werden kann (3, 9, 31, 32, 33).
Dies beruht auf der selektiven Farbabsorption der Argon-Laserstrahlung durch Hämoglobin. 63 % der Energie wird bereits in einer Blutschicht von nur 0,2 mm absorbiert, so daß selbst durch sehr dünne, über der Blutungsquelle liegende Blutschichten fast die gesamte Energie absorbiert wird und die verbleibende Energie zur Koagulation des darunterliegenden Gefäßstumpfes nicht ausreicht.
Der Nd-Yag-Laser besitzt dagegen eine etwa fünfmal größere

Strahleindringtiefe und die Geräteausgangsleistung (bis 80 Watt) liegt weit über der des Argon-Lasers (bis 20 Watt). Deshalb wurden die Versuche mit dem Nd-Yag-Laser erneut aufgenommen, wobei jedoch die Applikationsart verändert wurde. Es wurden kurze Laserpulse von 1 - 2 sec Dauer mit 50 - 60 Watt eingesetzt. Dadurch konnten einerseits an der Blutungsquelle Koagulationstemperaturen erzeugt werden, bevor die Energie durch das fließende Blut abtransportiert wurde, andererseits größere Nekrosezonen durch den Wärmeabfluß in das umliegende Gewebe verhindert werden. Die mit dieser Applikation der Laserstrahlung bei der Blutstillung am Magen und am großen Netz erzielten tierexperimentellen Ergebnisse ermöglichten den klinischen Einsatz des Nd-Yag-Lasers (31, 32, 33, 34).

Etwa zur gleichen Zeit versuchten Dwyer et al., Los Angeles (3), Waitman et al., New York (64), Silverstein et al., Seattle (55) und Frühmorgen et al., Erlangen (1, 8, 49), den Laser bei der Blutstillung akuter gastrointestinaler Blutungen einzusetzen. Die erste klinische Anwendung eines Lasers zur Blutstillung erfolgte durch Dwyer (4) mit dem Argon-Laser. Die vier Blutungen waren jedoch zu stark und konnten nicht gestillt werden. Erfolgreicher waren Waitman et al. (65) und Frühmorgen et al. (9), ebenfalls mit einem Argon-Laser. Sie beschränkten sich allerdings auf die Koagulation schwacher Blutungen oder potentieller Blutungsquellen. Silverstein et al. (54, 55) berichteten nur über tierexperimentelle Untersuchungen.

1975 erfolgte durch Kiefhaber, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München, erstmals der klinische Einsatz eines Nd-Yag-Lasers im Rahmen der routinemäßigen Notfallendoskopie zur endoskopischen Blutstillung. Von September 1975 bis Dezember 1977 konnten bei nicht ausgewählten Patienten mit

gastrointestinalen Blutungen 94 % (n = 350) aller Blutungen mit diesem System gestillt werden, wobei 25 % davon Varizenblutungen im Ösophagus und Magen waren.

Seit 1976 wird auch von Deyhle et al., Zürich, Dwyer et al., Los Angeles, Ihre et al., Stockholm, Schönekäs et al., Nürnberg und Troidl et al., Marburg, der Nd-Yag-Laser in derselben Gerätekombination klinisch mit gutem Erfolg eingesetzt (persönliche Mitteilungen).

2. Problemstellungen

2.1. Schon die ersten Tierexperimente zeigten, daß die handelsüblichen Endoskope in ihrem Aufbau für die neue Technik der endoskopischen Blutstillung mit Laserstrahlen nicht ausreichten. Entsprechend den Anforderungen durch den Laserlichtleiter (optische Voraussetzungen, empfindliches Material) mußten zusätzliche Einrichtungen gefunden und erprobt werden. Die Endoskop-Hersteller lehnten eine Hilfestellung zunächst ab. Im Hinblick auf die entstehenden Kosten und in Ermangelung eigener Ideen schien ihnen ein Erfolg fragwürdig bzw. aussichtslos zu sein. Die Aufgabe bestand darin, ein vorhandenes Endoskop soweit zu modifizieren und spezielle zusätzliche Einrichtungen zu entwickeln, daß es den Anforderungen bei der endoskopischen Blutstillung mit Laserstrahlen entsprach und jederzeit im Routinebetrieb einsatzfähig war.

2.2. Auf zahlreichen medizinischen Kongressen wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen über den erfolgreichen klinischen Einsatz des Argon-Lasers berichtet. Die Ergebnisse betrafen jedoch weder arterielle noch Varizenblutungen. Im Gegensatz dazu konnten von Kiefhaber und Mitarbeitern (31, 32, 33, 34) mit dem Nd-Yag-Laser auch spritzende arterielle und Varizenblutungen gestillt werden. Anhand tierexperimenteller Untersuchungen wurde von Kiefhaber und Mitarbeitern auch nachgewiesen, daß beim Nd-Yag-Laser die notwendige Sicherheitsgrenze hinsichtlich der Perforation gegeben ist (32, 33). Dennoch wurde die Sicherheit des Nd-Yag-Lasers von den Arbeitsgruppen, die den Argon-Laser verwenden, immer wieder in Frage gestellt. Deshalb sollten beide Laserarten im Hinblick auf Perforationsgefahr und Eignung zur Blutstillung anhand eines "international anerkannten" Ulcus-Modells erneut miteinander verglichen werden.

2.3. Um die Wirkung von Laserstrahlen auf Gewebe und besonders Blutgefäße beurteilen zu können, war für die histologische Untersuchung eine Fixierung mit einer möglichst geringen Gewebeschrumpfung zu wählen sowie eine Einbettung, die eine besondere Schonung des Gewebes, der Gefäße und Gefäßinhalte gewährleistete und eine exakte Aufarbeitung ermöglichte.

In Vorversuchen hatte sich bereits herausgestellt, daß die Carnoy'sche Fixierung in Kombination mit der Kunststoffeinbettung nach v. Hirsch und Boellard (20, 29) zwar diese Forderungen erfüllte, bei Verwendung der angegebenen Rezepte aber zu harte und im inneren bröckelige Präparatblöcke ergab. Es mußten daher Veränderungen in den Fixierzeiten sowie in der quantitativen Zusammensetzung der Einbettungssubstanzen erprobt werden. Weiterhin waren neue Rezepte für die Standardfärbungen (Hämalaun-Eosin, van Gieson und Azan) zu erarbeiten, da sie keine ausreichende Färbung der Schnitte erbrachten.

3. Technik

3.1. Gerätetechnische Entwicklung mit Ergebnissen

Zur Verfügung stand ein einkanaliges Routine-Endoskop Typ GIF-D_2 der Firma Olympus, Tokio, (Abb. 1). Es stellte sich rasch heraus, daß der hochflexible Laserlichtleiter (Außendurchmesser 2,7 mm) mechanisch kaum belastbar war. Er mußte deshalb im Gerätekanal geschützt werden. Der Kanal blieb dabei an der Spitze zunächst offen. Schon bei den ersten Blutstillungsversuchen zeigte sich eine Verschmutzung der Lichtleiterspitze mit Magensaft sowie Schleim und Blut, so daß es bei der Anwendung des Laserlichts zum Verbrennen und Einbrennen dieser Substanzen an der Lichtleiterspitze kam. Dies wiederum verursachte eine Zertreuung der nahezu parallelen Laserstrahlen, was die Koagulation der Blutungsquelle unmöglich machte.

Es wurde deshalb das Kanalende durch ein Quarzglas verschlossen, um den Lichtleiter vor Zerstörung zu schützen. Hierbei stellten sich jedoch zwei Nachteile heraus:

1. Die Endoskopspitze mit ihrem Abschluß durch eine Gummi-Kappe und der Verschluß des Absaugkanals mit dem Quarzfenster machten den Abfluß des Wassers zur Spülung der Optik unmöglich. Es bildeten sich Turbulenzen und Blasen vor der Optik, die die Sicht behinderten.
2. Dadurch, daß das Laserfenster während der Endoskopie nicht spülbar war, kam es durch anhaftende Blutbestandteile bei der Koagulation auch zum Aufheizen des Laserfensters, was ein Erweichen des nur bis 80° C stabilen Klebers und das Herausfallen des Fensters aus dem Endoskop zur Folge hatte. Unter diesen Voraussetzungen war aber eine klinische Anwendung des Instruments unmöglich.

Ein separat gefertigter kleiner Messingfensterrahmen, in dessen oberem Teil das Quarzglasfenster wasserdicht eingeklebt und im unteren Anteil ein Gewinde eingeschnitten war, erlaubte das Auswechseln des Fensters (Abb. 2). Das erforderliche Gegengewinde konnte in die Öffnung des Biopsiekanals eingeschnitten werden, da die Endoskopspitze aus Stahl bestand und zu den angrenzenden Sicht- und Lichtleitbündeln ein ausreichender Abstand vorhanden war. Auf diese Weise waren zerstörte Fenster relativ rasch und leicht auszutauschen.
Da spezielle Dichtungsringe nicht verfügbar waren, diente zur Abdichtung zunächst ein Seidenfaden, dann ein hochpolymeres Silikonfett. Ungelöst blieb vorerst das Problem der Turbulenzen, die durch die Spüleinrichtung der Sichtoptik bedingt waren. Genaue Untersuchungen zeigten, daß die Luftdüse (Abb. 1) so ausgerichtet war, daß die Spülflüssigkeit für die Optik an die Innenseite der Kappe gedrückt und an dieser entlang bis zum Absaugkanal befördert wurde, durch den sie abgesaugt werden konnte. Da der Absaugkanal bei der Laserkoagulation durch den Lichtleiter blockiert und mit dem Laserfenster verschlossen war, mußte eine andere Möglichkeit zum Abfluß des Spülwassers geschaffen werden. Zu diesem Zweck wurden drei Abflußlöcher in die Gummi-Kappe gestanzt, die in Dreiecksform angeordnet waren und sich genau in Höhe der Metalloberfläche der Endoskopspitze befanden (Abb. 2). Auf diese Weise konnte das Spülwasser abfließen. Die Turbulenzen waren beseitigt.
Um zusätzlich Blut und Spülflüssigkeit absaugen zu können, mußte ein Absaugschlauch an der Außenseite des Gerätes befestigt werden. Dieser Schlauch wurde außerhalb der Gummi-Kappe etwa an der Stelle der Zirkumferenz befestigt, an der sich normalerweise der Absaugkanal befindet (Abb. 2). Am distalen Ende des Absaugschlauches war eine seitliche Öffnung gegenüber einem der gestanzten Löcher angebracht (Abb. 2). Eine Öffnung vorne, an der Schlauchspitze, mußte vermieden

Abb. 1 Schematische Zeichnung der Endoskopspitze eines einkanaligen Diagnostikendoskopes ($GIF-D_2$, Olympus): 1 Absaugkanal, 2 Optik, 3 Spüldüse, 4 Luftdüse, 5 Lichtleitbündel, 6 Gummi-Kappe

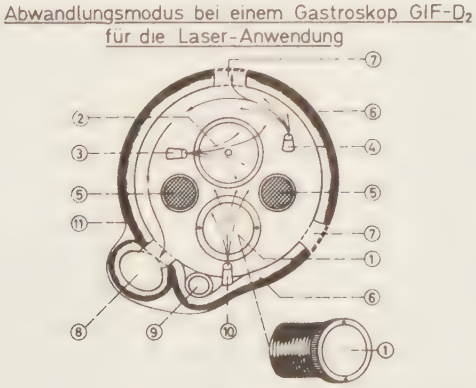


Abb. 2 Schematische Zeichnung des abgewandelten Endoskops ($GIF-D_2$): 1 durch Quarzglasfenster verschlossener Absaugkanal (daneben das ausgeschraubte Fenster), 2 Optik, 3 Spüldüse, 4 Luftdüse, 5 Lichtleitbündel, 6 Gummi-Kappe mit 7 seitlichen Öffnungen für den Abfluß der Spülflüssigkeit, 8 seitlich angebrachter Absaugkatheder mit seitlicher Öffnung in Höhe eines Abflußloches, 9 Katheder für gezielte, geradeausgerichtete Spülung, 10 Spüldüse für das Laserfenster

werden, da sonst die Gefahr des unkontrollierten Ansaugens von Magenschleimhaut bestand. Um läsionen beim Einführen in den Rachen und am Ösophagusmund zu vermeiden, wurde außerdem die Sondenspitze gegenüber der Endoskopspitze um einige Millimeter zurückversetzt (Abb. 3). Als Material für den Absaugschlauch kam nur ein Kunststoff in Frage, der weder kollabierte noch zu starr war.

Weiterhin mußte eine eigene Vorrichtung für die Spülung des Laserfensters installiert werden. Die Verwendung einer Blutentnahmekanüle war insofern unbefriedigend, als die Spitze rechtwinklig abgebogen werden mußte, um das Laserfenster tangential mit Spülwasser treffen zu können. Die Abwinklung der Kanüle bewirkte an der Knickstelle eine Reduzierung des Lumens auf die Hälfte, so daß der Spülstrahl zu schwach wurde. Auf Anfrage stellte die Firma Olympus eine kleine Spüldüse - ein Ersatzteil für die üblichen Geräte - zur Verfügung. Diese Düse mußte so angebracht werden, daß das gesamte Laserfenster gleichmäßig gespült werden konnte. Vor allem durfte sie nicht verrutschen. Deshalb wurden nach beiden Seiten flügelartige Laschen aus einem flexiblen Kunststoffpflaster angebracht, mit denen die Düse am Endoskop fixiert werden konnte.

Die noch fehlende geradeaus zielende Spülung für die Blutungsquelle wurde mittels eines Herzkatheders zwischen der Laserfensterspülung und dem provisorischen Absaugkanal installiert (Abb. 2). Da die Sonde durch die Gummi-Kappe an der Endoskopspitze leicht abgewinkelt wie auch gequetscht wurde, erwies sich der Herzkatheder, dessen Wand durch feine Drähte stabilisiert ist, als besonders geeignet. Diese Sonde mußte - ebenso wie die zur Spülung des Laserfensters erforderliche Spüldüse - aufgrund ihrer Funktion innerhalb der Gummi-Kappe angebracht werden (Abb. 2).

Die drei zusätzlichen Sonden verliefen als Bündel von der Spitze des Endoskops zum Bedienungsteil und zwar an der Außenseite des Gerätes (Abb. 3), an der sie mit einem flexiblen Kunststoffpflaster befestigt waren. Am Bedienungsteil zweigten sie ab und mußten von einer zweiten Person gehandhabt werden.
Dieses Sondenbündel hatte mehrere Nachteile. Wegen der um 90° in allen Richtungen abwinkelbaren Endoskopspitze mußte das Sondenbündel in diesem Bereich mit einer größeren Länge geführt werden. Das wiederum verlangte eine ca. 5 cm abstehende Schlinge (Abb. 3), die jedoch das Hantieren besonders beim Einführen des Endoskops erschwerte. Außerdem liefen die Gerätefunktionen zu langsam ab, da sie nicht durch Knopfdruck ausgelöst werden konnten, sondern von einer zweiten Person auf Kommando ausgeführt werden mußten. Weiterhin war bei starken Blutungen die Funktion des Absaugschlauchs unzureichend.

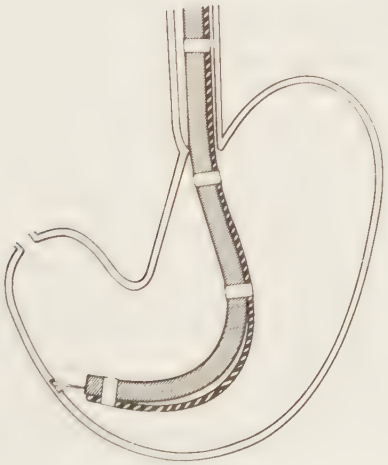


Abb. 3 Schematische Darstellung der endoskopischen Blutstillung mit einem einkanaligen Diagnostikendoskop und provisorisch angebrachtem Absaug- und Spülkatheder

Trotz dieser Mängel wurde bei den ersten fünfzig Patienten dieses Gerätesystem für Blutstillungen in der beschriebenen Form erfolgreich angewendet.

Anfang 1976 brachte die Firma Olympus, Tokio, ihr erstes zweikanaliges Operationsendoskop heraus. Es hatte zwei Absaugkanäle mit einem Durchmesser von 3 mm und 4 mm, wodurch das Problem des Absaugens im wesentlichen gelöst war. Gegenüber dem Modell GIF-D_2 war der Aufbau der Spitze etwas abgeändert worden, so daß die Gummi-Kappe entfiel und die Spüldüse für die Sichtoptik auch annähernd in die Richtung des Laserkanals gerichtet war. Um auch eine Spülung des Laserfensters zu erzielen, mußte nur die Spüldüsenöffnung der Sichtoptik an der dem Laserfenster zugewandten Seite etwas erweitert werden. Die Spülung von Optik und Laserfenster erfolgte gleichzeitig.
Der Einbau des Laserfensters hingegen gestaltete sich etwas schwieriger, da der für den Lichtleiter vorgesehene Kanal am distalen Ende anders als der Absaugkanal konstruiert worden war. Es mußte ein Seilzug entfernt und ein Kunststoffteil eingebaut werden, das absolut wasserdicht, hitzebeständig und so hart war, daß das Gewinde für das Laserfenster eingeschnitten werden konnte. Herr Schlicht, Firma Olympus, München, führte die von uns vorgeschlagenen Änderungen in privater Arbeit durch. Die Konstruktion der Laserfenster blieb gleich, jedoch wurde das Quarzglas durch einen hitzebeständigeren 2-Komponentenkleber in der Fassung fixiert.
Für die gezielte geradeaus gerichtete Spülung zur besseren Darstellung der Blutungsquelle diente eine Kunststoffsonde, die bei der retrograden Darstellung der Gallen- und Pankreaswege (ERCP) Anwendung findet. Diese Sonde wurde über ein abgedichtetes Ventil am Bedienungsteil durch den Absaugkanal bis zur Spitze des Endoskops geführt. Sie war einerseits relativ stabil, andererseits so dünn, daß sie beim Absaugen nicht aus

dem Kanal entfernt werden mußte. Da aber diese Sonde an der Spitze zu viel freies Spiel hatte, war bei der Abwinklung des Endoskops keine gezielte Spülung möglich. Deshalb wurde zur Fixierung der Sondenspitze eine kleine Öse angebracht. Diese Öse mußte einige Millimeter proximal der Kanalöffnung eingebaut werden, damit die Sonde bei der Abwinklung der Endoskopspitze nicht herausrutschen konnte.

Aufgrund der Vorträge und Publikationen von Kiefhaber et al. liefen bei der Herstellerfirma Messerschmitt-Bölkow-Blohm, München, Anfragen bezüglich dieses endoskopischen Nd-Yag-Lasersystems ein. Erst seit diesem Zeitpunkt zeigte diese Firma Interesse und übernahm die Konstruktion einzelner feinmechanischer Details. Gleichzeitig eröffnete die Firma Olympus in München eine neue Reparaturwerkstätte mit Herrn Bauhaus als Leiter, der aus eigener Initiative kompliziertere Umbauten an unserem "Laser-Endoskop" übernahm. Diese Zusammenarbeit führte zu mehreren Verbesserungen am Laserendoskop. So wurden in der Endoskopspitze ein V2A-Stahl-Einsatz mit einem Gewindeteil für das Laserfenster und einer Öffnung für einen dritten Kanal angebracht. Außerdem wurde ein stabileres Laserfenster, ebenfalls aus V2A-Stahl, hergestellt, mit längerem Kopf- und Gewindeteil und einem dazwischenliegenden O-Ring zur Abdichtung gegen Feuchtigkeit (Abb. 4-6).
Zur Sicherung des Quarzglasfensters und der Lichtleiterspitze vor unerwünschten Aufheizprozessen diente eine vergoldete V2A-Stahl-Hülse, die locker auf das Lichtleiterende aufgesetzt wurde und einen konstanten Abstand zwischen polierter Lichtleiteroberfläche und dem Quarzglasfenster garantierte (Abb. 7). Die dünne Goldschicht sollte die seitliche Strahlung reflektieren, um eine Erwärmung der Endoskopspitze zu vermeiden. Außerdem verhinderte diese Hülse aus Stahl - wie schon die zuvor eingesetzte, jedoch leicht zerstörbare aus Teflon - bei der Abwinklung des Geräts auftre-

tende Seitwärtsschwenkungen der Lichtleiterspitze, welche das Zielen bei der Blutstillung außerordentlich erschwert hätten.

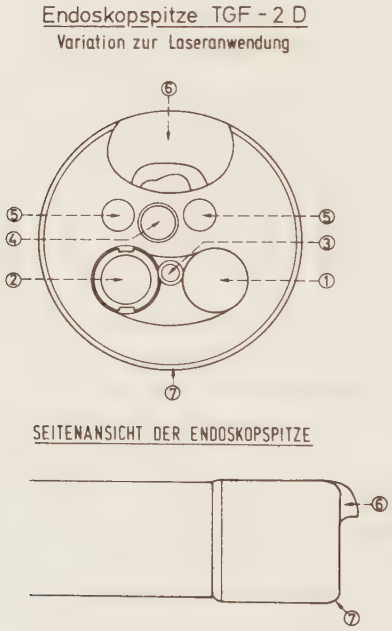


Abb. 4 Schematische Darstellung der umgebauten Endoskopspitze des zweikanaligen Geräts TGF-2D:
1 Absaug- und Instrumentierkanal
2 Laserfenster (auswechselbar)
3 3. Kanal für gezielte Spülung oder CO_2-Gasstrahl
4 Optik
5 Lichtleitbündel
6 Luft- und Spüldüse für Optik und Laserfenster
7 abgerundete Kante der Endoskopspitze, die mit Kunststoff überkleidet ist

Abb. 5 Endoskopspitze eines für die Laserkoagulation abgewandelten zweikanaligen Endoskops (TGF-2D, Olympus) mit eingeschraubtem "Laserfenster" und 3. Kanal

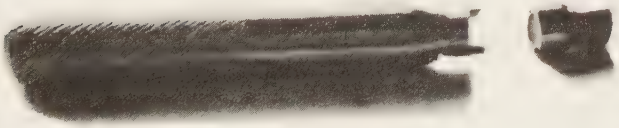


Abb. 6 "Schraubschlüssel" zum Wechseln der Laserfenster

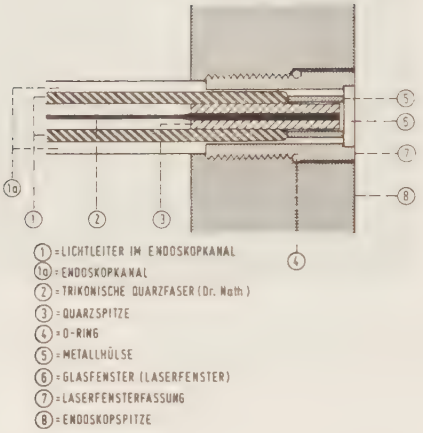


Abb. 7 Längsschnitt durch den kleineren Biopsiekanal des TGF-2D Endoskops (Olympus) und die darin befindliche trikonische Quarzfaser (Dr. Nath) und das Laserfenster

Die Installation eines dritten Kanals in unmittelbarer Nähe des optischen Fensters war zur Verbesserung der gezielten Wasserspülung bzw. Gasinsufflation und der Absaugfunktion erforderlich. Die Bedienung des dritten Kanals erfolgte über einen seitlich am Bedienungsteil angekoppelten Schlauch, der durch einen 3-Wege-Hahn verschlossen werden konnte. Je nach Öffnung des 3-Wege-Hahns war entweder die gezielte Wasserspülung oder die Gasinsufflation möglich (Abb. 8). Mit dem Einbau dieses dritten Kanals konnte die zuvor im Absaugkanal liegende Spülsonde entfernt werden, wodurch das Absaugen von Blut, besonders aber von Koageln erleichtert wurde.

Obwohl alle Sicherheitsmaßnahmen, wie O-Ring zur Abdichtung und exakte Fenstereinklebung, einwandfrei funktionierten, kam es immer wieder zu Flüssigkeitseintritt (Blut, Spülflüs-

sigkeit) in den Endoskopkanal, in dem der Lichtleiter fixiert war. Durch Einbrennen winziger Mengen von Blut in die Lichtleiterspitze während der Koagulation war eine Zerstörung des Lichtleiters möglich. Die Ursache lag in der Verbindung der beiden großen Kanäle des Endoskops über den Absaugknopf (Abb. 8). Der beim Absaugen eintretende Unterdruck (bis 10 bar) bewirkte über Kapillarkräfte das Eindringen von Blut und Wasser in den Laserkanal bis zur Laserspitze hinunter. Mit der Trennung beider Kanäle wurde diese Fehlerquelle beseitigt.

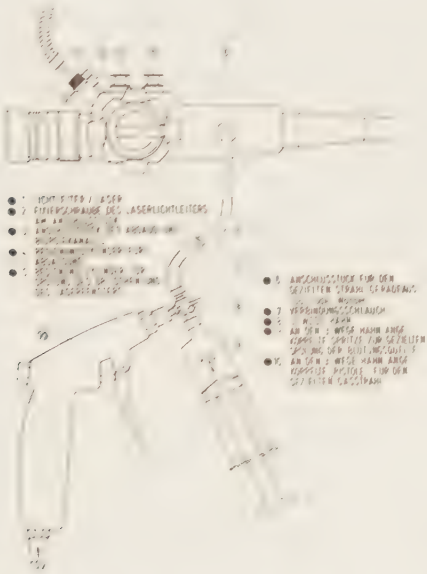


Abb. 8 Schematische Darstellung des umgebauten Bedienungsteils des TGF-2D Endoskops (Olympus, Werkstätte München) mit eingekoppeltem Lichtleiter (trikonische Quarzfaser, Dr. Nath)
① und zusätzlich eingebautem 3. Kanal mit seitlichem Anschlußstück ⑥ für gezielte Spülung ⑨ oder wechselweise gezielten CO_2-Gasstrahl ⑪ (Steuerung über 3-Wege-Hahn ⑧)

Weitere Verbesserungen brachte der Einbau einer stärkeren Insufflationspumpe in den Lichtkasten (CLX, Olympus), die einen kräftigeren Spülstrahl mit besserer Reinigung der Optik wie auch des Laserfensters und eine raschere Luftinsufflation bei der Endoskopie ermöglichte.

Diese technischen Einrichtungen erlauben eine serienmäßige Herstellung und einen routinemäßigen klinischen Einsatz der Laserendoskope. Zusammenfassend bieten sie folgende Vorteile:

1. Das Laserendoskop kann wie bei einer normalen diagnostischen Endoskopie verwendet werden, da der Laserlichtleiter in einem gesonderten Kanal fixiert ist.
2. Der Lichtleiter ist während der Endoskopie jederzeit einsatzfähig, da er geschützt hinter einem dicht schließenden und spülbaren Fenster liegt. Das Laserfenster kann - falls erforderlich - rasch ausgewechselt werden.
3. Der dritte Kanal erlaubt eine optimale Darstellung der Blutungsquelle durch einen gezielten koaxialen Spülstrahl oder einen wechselweise einsetzbaren CO_2-Gasstrahl. Der Absaug- und Instrumentierkanal bleibt frei.

3.2. Tierexperimente zur endoskopischen Blutstillung mit Laserstrahlen

3.2.1. Untersuchungen am eröffneten Magen

10 bis 14 kg schwere Hunde (n = 5) wurden mit 6 - 8 ml Nembutal^{R} (1) (Pentobarbital Natrium 50 mg/ml) i.v. anaesthesiert, das Abdomen anschließend durch einen Medianschnitt eröffnet. Da die Hunde nicht überlebten, war das Arbeiten unter sterilen Kautelen nicht erforderlich.
Bei dem operativen Vorgehen wurden auch kleinste Gefäße koaguliert, um den Blutverlust möglichst gering zu halten.
Das große Netz wurde durchtrennt, der Magen vorgelagert. Der Magen wurde an der Vorderseite zwischen der großen und der kleinen Kurvatur eröffnet, um die Blutversorgung möglichst wenig zu beeinflussen. Ein Teil der Tiere (n = 3) erhielt daran anschließend 100 E/kg Körpergewicht Heparin (2) i.v., da die Koagulationswirkung von Laserstrahlen auch bei herabgesetzten Gerinnungsverhältnissen überprüft werden sollte. Die Defekte in der Magenschleimhaut waren mit dem sogenannten "ulcer maker" (48) zu erzeugen (Abb. 9).
Dieser "ulcer maker" stellt eine Variation der Heinkel'schen Saugbiopsiesonde dar. Der Unterschied besteht nur in der Größe der erzielten Defekte. Die Metallkapsel an der Spitze der Sonde weist seitlich ein rundes Saugloch auf (Ø = 6 mm). Im Inneren der Kapsel befindet sich ein zylindrisches, in der Längsachse bewegliches Messer, das auf zehntel Millimeter eingepaßt ist (Abb. 9a, c). Über die Einführungssonde, in welcher der Führungsdraht für das Messer läuft, kann das Messer hin- und herbewegt und der nötige Unterdruck zum Ansaugen der Magenschleimhaut erzeugt werden. Die Kapsel wird mit dem unverschlossenen Saugloch dicht auf die Schleimhaut aufgesetzt.

---

(1) Firma Abbott; (2) Firma Hoffmann-La Roche

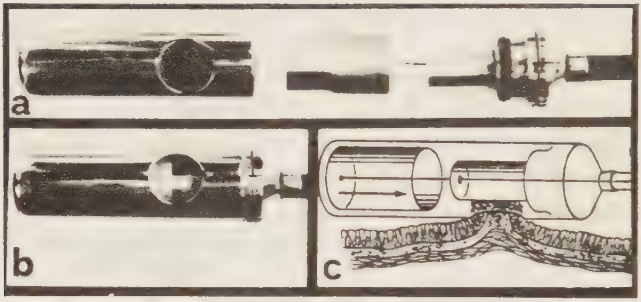


Abb. 9 Der sogenannte "ulcer maker" (48)
a die Einzelteile der Spitze getrennt
b zusammengesetzt
c schematische Abbildung der Ulcuserzeugung

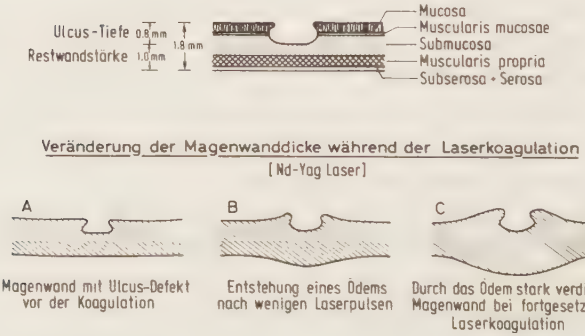
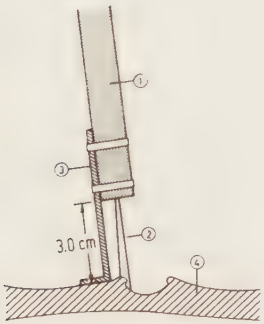


Abb. 10 Schematische Darstellung des experimentell mit dem "ulcer maker" erzeugten Gewebedefektes vor, während und nach Nd-Yag-Laserkoagulation

Durch Erzeugung eines Unterdrucks von 0,5 - 0,8 bar mittels einer am Bedienungsteil aufgesetzten Spritze wird die Schleimhaut in die Kapsel hineingezogen und durch rasches Anziehen des Messers abgeschnitten (Abb. 9c). Die Größe und Tiefe der Ulcera kann durch Veränderung des Unterdrucks sowie durch axial einsetzbare Kunststoffringe variiert werden. Zur genauen Bestimmung des Unterdrucks ist ein Manometer zwischengeschaltet, so daß Versuchsbedingungen konstant gehalten werden können. Die so erzeugten Ulcera reichten weit in die Submucosa (Abb. 10) und hatten einen Durchmesser von nahezu 1,5 cm. Die Blutstillung erfolgte mit dem sogenannten "Handstück"-Lichtleiter (Abb. 11), wobei jeweils beim selben Tier eine gleiche Anzahl von Ulcera (n = 7) mit dem Argon-Laser und dem Nd-Yag-Laser (n = 7) koaguliert wurde.



① Laserlichtleiter, sog „Handstuck
② Laserstrahl
③ Am „Handstuck" befestigte Vorrichtung zur Einhaltung eines konstanten Abstandes bzw einer standardisierten Energiedichte /cm²
④ Querschnitt durch die Magenwand mit einem „akuten" (mit Ulcermaker erzeugten) Ulcus

Abb. 11 Laserkoagulation experimentell erzeugter Ulcera mit dem "Handstück"

Um gleichbleibende Grundbedingungen und standardisierte Energiedichten zu gewährleisten, mußte der Abstand zwischen der Auftrittsfläche des Laserstrahls aus dem Lichtleiter und der

Gewebeoberfläche konstant gehalten werden. Zu diesem Zweck wurde seitlich am Handstück (Abb. 11) eine schmale Leiste aus Plexiglas mit einem kleinen "Fuß" fixiert, so daß ein Abstand von 3 cm eingehalten wurde. Dieser Abstand wurde gewählt, da er etwa dem Arbeitsabstand während der Endoskopie entspricht.

Da die Strahlung des Nd-Yag-Lasers unsichtbar ist, muß als "Pilotlicht" ein zweiter Laser (Helium-Neon-Laser) mit Emission im sichtbaren Spektralbereich in den Strahlengang eingekoppelt werden. Das Licht dieses Helium-Neon-Lasers übt bei der angewendeten Intensität keine Wirkung auf das Gewebe aus, so daß es als permanenter Zielstrahl eingesetzt werden kann. Außerdem ist die Fleckgröße des auf dem Gewebe auftreffenden Laserstrahls bei beiden Laserarten annähernd gleich. Da das Nd-Yag-Laserlicht auch in der reflektierten Form eine schädigende Wirkung auf das Auge, vor allem die Retina, ausübt, dient beim offenen Tierversuch eine spezielle Brille (Firma Rupp & Hubrach, Bamberg) und bei der Endoskopie ein Aufsatz auf die Optik des Endoskops (Firma Messerschmitt-Bölkow-Blohm, München), beide mit einem KG-Filter Nr. 3, OD 7 ausgerüstet, als Schutz.

Bei den vergleichenden Blutstillungsversuchen waren die zur Koagulation verwendeten Laserpulse sowohl für den Argon- als auch den Nd-Yag-Laser auf 1 - 2 sec Dauer begrenzt. Die Leistungen entsprachen den in vielen Vorversuchen für die Koagulation von blutenden Defekten ermittelten optimalen Werten, für den Argon-Laser 200 Joule/cm² und für den Nd-Yag-Laser 1.000 Joule/cm² (31, 32, 33). Die Anzahl der Laserpulse, die mit dem Argon-Laser bzw. mit dem Nd-Yag-Laser notwendig waren, um eine Blustillung herbeizuführen, wurden miteinander verglichen.
Zur Verbesserung der Koagulationswirkung diente ein CO_2-Gasstrahl von 0,5 - 1,0 bar, der die Blutschicht von den

zu koagulierenden blutenden Gefäßen verdrängen sollte.
Nach Beendigung der Versuche erhielten die Tiere eine letale Dosis von Nembutal i.v.. Der Magen wurde dann an der Cardia und am Pylorus sowie am großen Netz abgetrennt und zur histologischen Aufarbeitung entnommen.

3.2.2. Endoskopische Untersuchungen

Die Überlebensversuche wurden an Hunden (n = 9) von 10 bis 14 kg Körpergewicht durchgeführt. Die Anaesthesie erfolgte wie bei den vorausgegangenen Versuchen. Eine Intubation war nicht erforderlich. Die Gastroskopie wurde, wie auch beim klinischen Einsatz, in Linksseitenlage vorgenommen, da nur auf diese Weise das Antrum durch die insufflierte Luft aufdehnbar war.
Der normale Beißschutz für das Endoskop konnte hier jedoch nicht verwendet werden, da die Scherkräfte beim Hundebiß wesentlich stärker sind als beim Menschen. Es war ein Beißschutz erforderlich, der stabiler (möglichst aus Metall) und vor allem auch länger als in der Humanmedizin war. Eine runde Überwurfschraube aus Messing für einen Gartenschlauch (4 cm lang, Ø 2,5 cm) bot sich dafür an. Sie wurde mit Pflaster umkleidet und zur weiteren Sicherung des Endoskops am Oberkiefer des Hundes befestigt.
Wie bei den Experimenten am eröffneten Magen wurden die blutenden Mucosadefekte mit dem "ulcer maker" erzeugt. Der "ulcer maker" wurde gleichzeitig mit dem Endoskop eingeführt, um ihn unter Sicht an die gewünschten Stellen dirigieren zu können. Da mit dem Argon-Laser weder bei den Voruntersuchungen noch bei den Versuchen am eröffneten Magen eine Perforation erzeugt worden war, wurde die Blutstillung in dieser Serie ausschließlich mit dem Nd-Yag-Laser durchgeführt. Die für die Koagulation erforderlichen Laserpulse wurden regi-

striert. Eine gezielte Spülung mit Gas oder Wasser wurde auch bei diesen Untersuchungen eingesetzt.
Um die Tiere nicht zu stark zu belasten, wurden bei jedem Hund nur zwei Ulcera gesetzt, eines im Magencorpus und eines im Antrum. Nach dem Aufwachen erhielten die Tiere ihre übliche Nahrung.

3.3. Histologische Technik

Bei den vergleichenden Blutstillungen am eröffneten Magen mit dem Argon- und Nd-Yag-Laser wurden unmittelbar nach Entfernung des Magens und makroskopischer Inspektion der Serosa die histologischen Präparate hergestellt. Die Ulcera wurden mit einem 1 - 2 cm breiten Randsaum aus der Magenwand herausgeschnitten und dann auf eine dicke, saugfähige,weiße Pappe gelegt, welche die Feuchtigkeit rasch aufsog. So kam eine Art Aufklebeeffekt zustande, der verhinderte, daß sich die Präparate - aufgrund der Kontraktion der Muscularis propria - einrollten. Dieser Arbeitsgang mußte ziemlich rasch erfolgen, damit das Gewebe nicht eintrocknete, bevor es in die Fixierlösung kam. Ein Einlegen in physiologische Kochsalzlösung mußte vermieden werden, da dieses ein schlechteres Färbeverhalten der Präparate zur Folge hatte.

Zur Fixierung wurde die Carnoy'sche Lösung gewählt, für die Romeis (50) eine Schrumpfung des Gewebes von nur 7,8 % angegeben hat. Eine Fixierung in Formalin konnte nicht durchgeführt werden, da es - nach anfänglicher Quellung - bei der nachfolgenden Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe zu einer Gewebeschrumpfung bis zu 25,5 % und damit auch zu Gewebezerreißungen kommen soll (50).
Damit die Gewebestücke keine zu harte Konsistenz erhielten, war jeweils die kürzest mögliche Zeit für die Fixierung einzuhalten. Nach ca. 2 Stunden wurden die Gewebestücke auf kleinere Formate reduziert, da bereits Romeis (50) für diese Fixierlösung eine maximale Partikelgröße von 0,5 cm Dicke und 5 cm Länge angab. Nach weiteren 2 Stunden war die Fixierung zumindest soweit erfolgt, daß sich die Stücke nicht mehr einrollten, wenn sie vom Papier gelöst wurden. Das Ablösen der Gewebestücke war notwendig, damit die Fixierlösung von allen Seiten gleichmäßig eindringen konnte. Nach erneuten 1 - 2

Stunden wurden die Präparate auf das endgültige Maß reduziert (maximale Dicke 0,5 cm) und so weitere 3 - 4 Stunden in der Fixierlösung belassen. Danach wurden die Gewebestücke für 8 Stunden in absoluten Alkohol gelegt. Im Anschluß daran wurden die Präparate zur Einbettung vorbereitet und in eine Lösung aus 10 ml Methacrylsäuremethylester und 200 mg Benzoylperoxyd eingelegt. Darin verblieben sie 2 Stunden. Danach kamen die Gewebestücke unmittelbar in das Einbettungsgemisch. Dabei mußte die von v. Hirsch und Boellard (20) für die Methacrylateinbettung angegebene Zusammensetzung der Einbettungsmasse abgeändert werden, da durch die Größe der Gewebestücke das Eindringen der Einbettungssubstanzen erschwert wurde. Nachdem die angegebene Menge des Methacrylsäuremethylesters von 3,8 ml auf 4,8 ml erhöht worden war, erhielten die Präparate eine gut schneidbare Konsistenz. Die verwendete Einbettungsmasse bestand für jedes Präparat aus folgenden Teilen:

4,8 ml Methacrylsäuremethylester
1,0 ml Phthalsäure-di-butylester
75 mg Benzoylperoxyd
4,5 g Polyäthylenglycol MG 1500

Diese Substanzen mußten ca. 1/2 Stunde zuvor in kleine Spezialkunststoffbecher (mit Deckel) eingefüllt und im Wärmeschrank bei 56 - 58° C vorgewärmt werden, um eine Verflüssigung des Gemisches zu erreichen. Erst dann wurden die Gewebestücke in das Einbettungsmaterial eingelegt. Der Zeitraum der Polymerisation des Einbettungsgemisches betrug 12 - 15 Stunden bei einer Temperatur von 56 - 58° C. Danach wurden die Gefäße dem Wärmeschrank entnommen. Der Kunststoff war noch durchsichtig und weich. Bei Zimmertemperatur kam es rasch zum Aushärten des Kunststoffs, der dann ein milchiges Aussehen bekam. Anschließend wurde die Masse aus den Gefäßen gelöst und in den notwendigen Größen zugeschnitten. Ein Abstand von 2 - 3 mm rings um das Gewebestück wurde belassen, da es die nachfolgende Arbeit des Schneidens und Aufziehens der Schnitte

erleichterte.
Um diese Kunststoffblöcke histologisch aufarbeiten zu können, mußten sie zuvor auf kleine Holzklötze (möglichst Hartholz) mit erhitztem Polyäthylenglykol MG 4000 "aufgeklebt" werden. Auf die für das Schneiden empfohlene Befeuchtung des Messers und des Kunststoffblocks mit 30 - 50 %igen Alkohol (50) wurde verzichtet, da diese zu einer - wenn auch geringfügigen - Quellung des Kunststoffs und damit zu unterschiedlich dicken Schnitten führte. Die Schnittdicke mußte wegen der für photographische Aufnahmen zu kontrastarmen Präparate von 4 µm auf 6 µm erhöht werden (Jung-Mikrotom).

Die Objektträger wurden hauchdünn mit Eiweißglycerin beschichtet und anschließend über der Flamme erhitzt (29). Eine zu dicke Beschichtung mit Eiweißglycerin war zu vermeiden. Die 6 µm dicken Schnitte wurden unmittelbar vor dem Aufziehen in 96 %igen Alkohol gegeben und dann vorsichtig mit einem dünnen Pinsel auf dem Objektträger aufgezogen. Zur Fixierung des Schnittes auf dem Objektträger diente ein Flüssigkeitsgemisch aus 60 ml 96 %igem Alkohol und ca. 20 ml 2-Butyloxyäthanol mit einem kleinen, von der Schnittdicke abhängigen Zusatz von Chloroform. Dadurch ließen sich die Schnitte wesentlich leichter aufziehen. Anschließend wurden die Schnitte mit einem in 96 %igen Alkohol befeuchteten Zigarettenpapier bedeckt, mit einem zweiten Objektträger festgepreßt, mit Bleiklötzen beschwert und über Nacht getrocknet. Wurden die Schnitte bereits nach einigen Stunden gefärbt, kam es in vielen Fällen zum "Abschwimmen" beim Färbevorgang.
Nach dem Trocknen war zuerst das Einbettungsmaterial zu entfernen. Dies geschah durch zwei 2-Methoxyäthylacetat-Bäder von je 10 Minuten Dauer. Zum Auswaschen des Acetats kamen die Schnitte zuerst 10 Minuten in 96 %igen Alkohol, dann 10 Minuten in 70 %igen Alkohol, darauf 5 Minuten in Aqua destillata und anschließend in die Färbesubstanzen.

Die Hämalaun-Eosin Färbung wurde für die Übersichtspräparate und für die Darstellung von Granulationsgewebe herangezogen, die van Gieson- und Azanfärbung zur besseren Abgrenzung des Bindegewebes und zum Nachweis der Hyalinisierungsprozesse in den Gefäßen.

Die Färbungen mußten, wie folgt, abgewandelt werden, da die Fixierlösung in Verbindung mit der Kunststoffeinbettung ein abweichendes Färbeverhalten verursachte.

Hämalaun-Eosin-Färbung

Hämalaunlösung (50, Färberezept Nr. 648) jedoch 1 %ig	5 Minuten
Spülen mit Leitungswasser zum Bläuen	10 Minuten
Reinigen der Objektträger von verschmutzenden Substanzen	
96 % Alkohol	ca. 1 Minute
Eosinlösung, 0,3 %, in 96 %igem Alkohol gelöst	5 Minuten

Auswaschen der überschüssigen Farbe und Entwässern in den 3 folgenden Bädern

1) Aceton 95 ml + Xylol 5 ml
2) Aceton 70 ml + Xylol 30 ml
3) Aceton 30 ml + Xylol 70 ml

Dann reines Xylol; mit Eukitt eindeckeln und mit einem kleinen Bleiklotz beschweren, um die überschüssige Menge des Eukitts langsam unter dem Deckel herauszupressen.

Van Gieson-Färbung

Fe III - Chlorid, 5 %ig, zum Vorbeizen (50, Färberezept Nr. 673)	30 Minuten
1. Bad Aqua dest.	5 Minuten
2. Bad Aqua dest.	5 Minuten

Hämatoxilin, wässrig (50, Färberezept Nr. 648) jedoch 1 %ig	30 - 60 Minuten
Leitungswasser zum Bläuen, mehrmals wechseln	10 - 20 Minuten
Aqua dest.	5 Minuten
Pikrinsäure, 1,2 %, 80 ml + Thiazinrot, (50, Färberezept Nr. 710) 1 %ig, 8 ml	8 - 10 Minuten, nicht länger
anschließend kurz in Leitungswasser tauchen, um überschüssige Farbe und Säure zu entfernen	
Alkohol, 96 %ig	gut schwenken
Alkohol, 96 %ig	gut schwenken
absoluter Alkohol	3 Minuten
Xylol, zum Entwässern	5 Minuten
mit Eukitt eindeckeln	

oder

Eisenhämatoxilin nach Weigert (50, Färberezept Nr. 668) (diese Lösung besteht aus den Anteilen A + B, wobei die Lösung A in 4 %ig abgeändert wurde; Lösung B blieb wie angegeben. Beide Teile im Verhältnis 1 : 1 frisch mischen; die Mischung kann nur 1 Tag aufgehoben werden)	30 Minuten
Leitungswasser, mehrmals gewechselt, zum Bläuen	10 - 30 Minuten
Pikrofuchsin. 2 %ig, (50, Färberezept Nr. 709)	10 Minuten
in Aqua dest. kurz spülen	
2 Bäder mit 96 %igem Alkohol und 1 Bad mit absolutem Alkohol zum Entfernen der überschüssigen Säure, die die Farbe zerstört	
Xylol	5 Minuten
Eindeckeln mit Eukitt	

(Bei Verwendung von Pikrofuchsin wird ein rascheres Verblassen der Farbe angegeben (50)).

Azan-Färbung

Anilin-Spiritus-Gemisch	15 Minuten
Azokarmin-Lösung bei 60° im Wärmeofen (50, Färberezept Nr. 1530)	60 Minuten
anschließend abkühlen lassen	15 - 30 Minuten
mit Aqua dest. mehrmals spülen	kurz hin- und herschwenken
Anilin-Spiritus-Gemisch	kurz hin- und herschwenken
Essig-Spiritus, zur Differenzierung	1 Minute, nicht länger!
Wolframatosäure, 5 %ig	15 Minuten
in Aqua dest. spülen	
Anilin-Blau-Orange-Gemisch (50, Färberezept Nr. 1530)	30 Minuten
Leitungswasser	
Alkohol, 96 %ig, 2 Färbewannen	gut schwenken
absoluter Alkohol	
Xylol	5 Minuten
mit Eukitt eindeckeln	

Azokarminlösung (Firma Chroma) kann nur zweimal verwendet werden

Anilin-Alkohol-Gemisch: 1 ml Anilin auf 1000 ml 90 %igen Alkohol

Essig-Spiritus-Gemisch: 1 ml 96 %ige Essigsäure auf 100 ml 96 %igen Alkohol

4. Tierexperimentelle Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der vergleichenden Blutstillung am eröffneten Magen mit dem Argon- und dem Nd-Yag-Laser

Argon Laser

Wie schon bei den vorausgegangenen Experimenten lieferte die Blutstillung mit dem Argon-Laser unbefriedigende Ergebnisse (30, 31, 32, 33). Nach den ersten Laserpulsen entstand an der Oberfläche der Defekte rasch eine verkohlte Blutschicht. Diese wurde bei stärkeren Blutungen durch das nachdrückende Blut weggeschwemmt. Bei schwächeren Blutungen haftete dieses karbonisierte Koagel zwar am Ulcusgrund fest, das Blut quoll jedoch darunter hervor. Um die Koagulationswirkung zu verbessern, sollte die Blutschicht durch einen gezielten CO_2-Gasstrahl (0,5 - 1 bar) vom Gefäßstumpf weggedrängt werden. Trotzdem wurden bei nicht mit Heparin vorbehandelten Hunden für jeden Schleimhautdefekt 40 bis 60 Laserpulse (n = 7), bei den mit Heparin vorbehandelten Tieren 80 bis 160 Laserpulse (n = 7) von jeweils 2 sec Dauer benötigt, um eine Blutstillung herbeizuführen (Abb. 12). Dabei muß eingeschränkt werden, daß starke arterielle Blutungen (n = 4) mit dem Argon-Laser nicht koaguliert werden konnten.

Nd-Yag-Laser

Aufgrund der größeren Eindringtiefe des Nd-Yag-Lasers wurde nicht nur die über der Blutungsquelle liegende Blutschicht, sondern auch der Gewebedefekt mit den blutenden Gefäßen koaguliert. Bei nicht mit Heparin vorbehandelten Hunden wurde eine Blutstillung mit maximal 8 Laserpulsen (n = 7) erreicht.

Bei den unter Herapin durchgeführten Koagulationen (n = 7) waren maximal 13 Laserpulse erforderlich (Abb. 12). Die Dauer der Laserpulse betrug auch hier jeweils 2 sec. Starke arterielle Blutungen konnten ebenfalls gestillt werden. Der gezielte CO_2-Gasstrahl wurde in gleicher Weise wie bei der Blutstillung mit dem Argon-Laser eingesetzt.

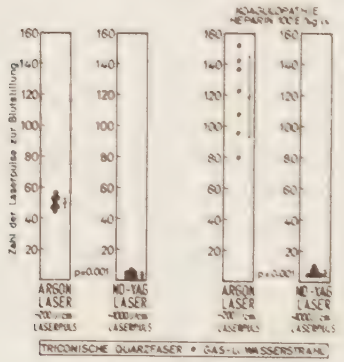


Abb. 12 Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur Blutstillung mit dem Argon- bzw. Nd-Yag-Laser am Ulcusmodell von Protell et al. (48) (n = 14)

4.2. Makroskopischer Aspekt der laserkoagulierten "akuten" Ulcera

Den mit dem Argon-Laser koagulierten blutenden Schleimhautdefekten waren in den meisten Fällen dicke karbonisierte Koagel aus verbranntem Blut aufgelagert. Die Koagulationsnekrosen erreichten bei keinem der Tiere die Serosa, in einigen Fällen jedoch die Muscularis propria. Das entstehende Ödem war nur gering ausgeprägt.

Die mit dem Nd-Yag-Laser bestrahlten blutenden Defekte wiesen nur in Einzelfällen geringe karbonisierte Koagel auf. Bei den übrigen waren an der Oberfläche weißliche Koagulationsnekrosen zu beobachten. Die Nekrosen reichten bis an die Muscularis propria und in einigen Fällen bis in obere Anteile derselbe, aber nicht bis zur Serosa. Das entstandene Ödem war massiv (Abb. 13). Wurden jedoch mit dem "ulcer maker" sehr tiefgreifende Schleimhautdefekte gesetzt (bis an die Grenze der Muscularis propria bzw. noch in dieselbe hinein) und diese zusätzlich mit einem verstärkten koaxialen Gasstrahl (1,5 bar) massiv aufgedehnt, konnten auch bis zur Serosa reichende Koagulationsnekrosen beobachtet werden.

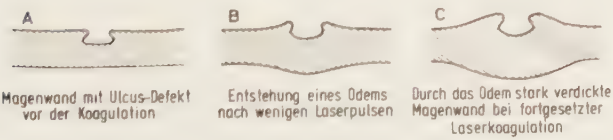


Abb. 13 Veränderung der Magenwanddicke während der Koagulation mit dem Nd-Yag-Laser

4.3. Histologische Ergebnisse

4.3.1. Histologische Ergebnisse unmittelbar nach Laserkoagulation der experimentellen "akuten" Ulcera

Die Koagulationstiefe konnte anhand der Azan-Färbung genau bestimmt werden. Die koagulierten Bindegewebsfasern färbten sich tiefer blau und stellten sich außerdem gröber dar (Abb. 15 - 19).

Bei der Koagulation mit dem Argon-Laser war die Eindringtiefe minimal, im Durchschnitt 120 µm, ebenso das entstehende Ödem (Abb. 15). In der Submucosa waren in fast allen Präparaten massive Erythrozytenextravasate nachzuweisen (Abb. 16). Obwohl die im Bereich der Koagulationsnekrose liegenden Gefäße meist einen Durchmesser unter 0,08 mm hatten, konnte in vielen Fällen keine Thrombosierung beobachtet werden (Abb. 17, 18). Selbst bis an den Schnittrand reichende, längsgetroffene Gefäße im Ulcusgrund hatten nur sehr spärlich thrombotisches Material in ihrem Lumen (Abb. 18). Koagulationen, die bis in die Muscularis propria reichten, waren nur bei den Läsionen zu sehen, die mit dem "ulcer maker" bis in die unteren Schichten der Submucosa gesetzt worden waren.

Bei Koagulationen mit dem Nd-Yag-Laser war die Eindringtiefe etwa fünfmal größer als beim Argon-Laser (vergleiche Abb. 15 und Abb. 19). Das entstandene Ödem war erheblich und zeigte sich am stärksten in der Submucosa. Es war an der Aufhellungszone zu erkennen, welche die Koagulationszone umgab (Abb. 14). Eine bis in die Muscularis propria reichende Koagulationsnekrose konnte beobachtet werden, wenn

1. das blutende Ulcus bis nahe an die Grenze zur Muscularis propria gesetzt wurde,
2. ein scharfer CO_2-Gasstrahl bei der Blutstillung verwen-

det wurde, der die verbliebene Magenwand im Ulcusgrund aufdehnte und dadurch die Wandstärke nochmals reduzierte (< 0,9 mm),

3. mehrere Laserpulse in kurzer Aufeinanderfolge zur Koagulation eingesetzt wurden, ehe das Ödem voll ausgebildet war oder
4. bei schwächeren Blutungen Laserpulse, in zu großer Zahl und zu rascher Folge verabreicht, zur Akkumulation und zu einem massiven Abstrom von Wärme in das umliegende Gewebe führten.

Es ließen sich dann in der Muscularis propria größere Abstände zwischen den Muskelfasern, Verkleinerungen der Kerne und Dehiszenzen des Zellinhaltes von der Zellwand erkennen. Sämtliche im Bereich der Koagulationszone liegenden Gefäße waren thrombosiert (Abb. 19, 20).

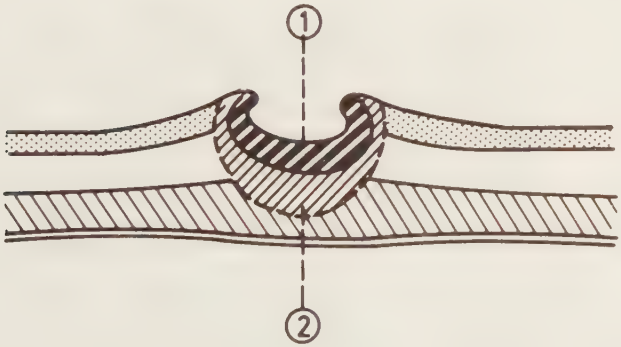


Abb. 14 Schematische Zeichnung eines mit dem "ulcer maker" erzeugten Gewebedefektes nach Nd-Yag-Laserkoagulation:
Zone 1 = Gewebekoagulation
Zone 2 = Ödemzone mit teilweiser Schädigung des Gewebes

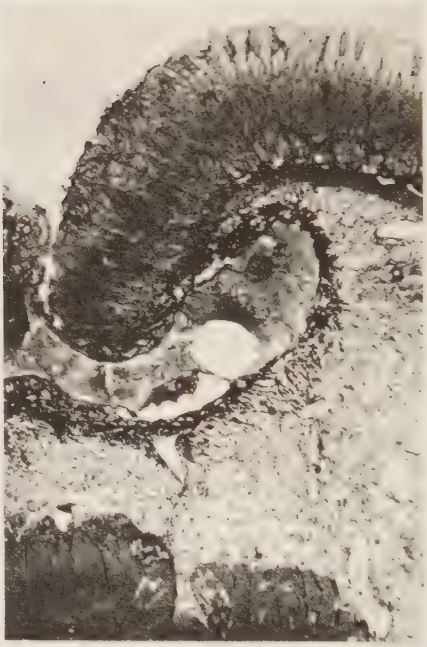


Abb. 15

Gewebedefekt unmittelbar nach Argon-Laserkoagulation: Dünne Nekrosezone von durchschnittlich 120 µm Tiefe; Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 2,5

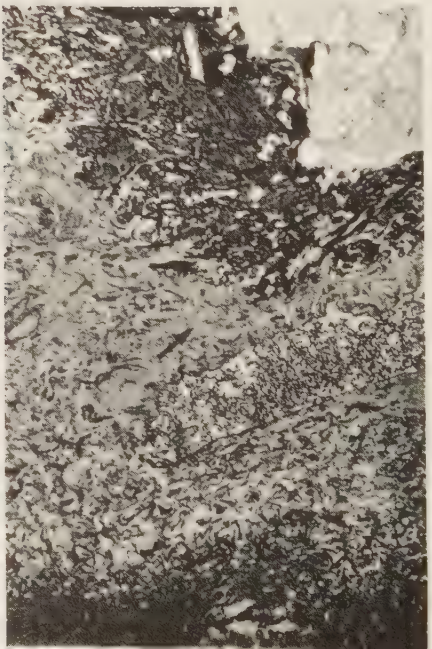


Abb. 16

Detailausschnitt aus einem Gewebedefekt unmittelbar nach Argon-Laserkoagulation: An der Oberfläche die verplumpten, koagulierten Bindegewebefasern, in der Submucosa massenhaft extravasale Erythrozyten (↑); Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 10

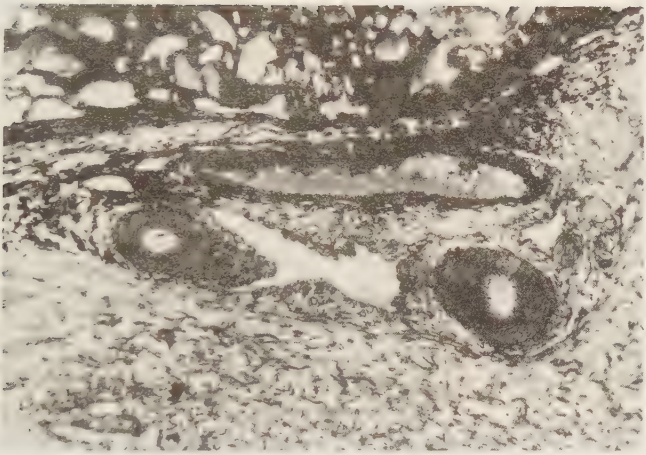


Abb. 17 Ausschnitt aus dem Grund eines experimentell erzeugten Gewebedefekts unmittelbar nach Argon-Laser-Koagulation: Die noch in der Koagulationszone liegende Vene zeigt nur eine Koagulation der Wand, die Erythrozyten im Lumen sind intakt; keine Thrombosierung des Gefäßes; Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 10

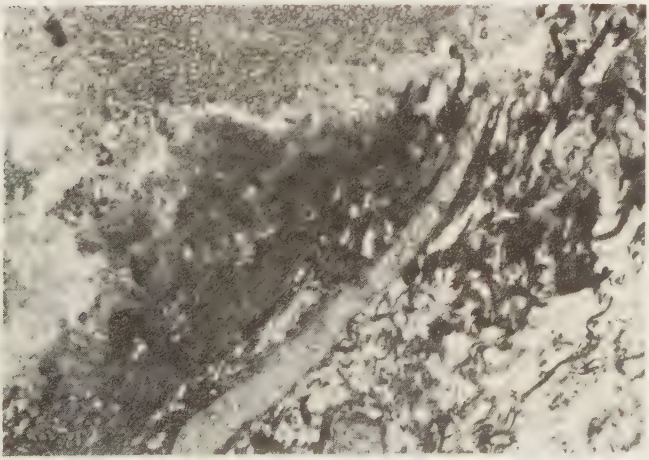


Abb. 18 Ausschnitt aus dem Grund eines Gewebedefektes unmittelbar nach Argon-Laserkoagulation: Die dünnkalibrige Vene (Ø ~ 30 µm) zeigt einen unvollständigen Verschluß an der Defektstelle und keine Thrombosierung des übrigen Gefäßes. Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 25

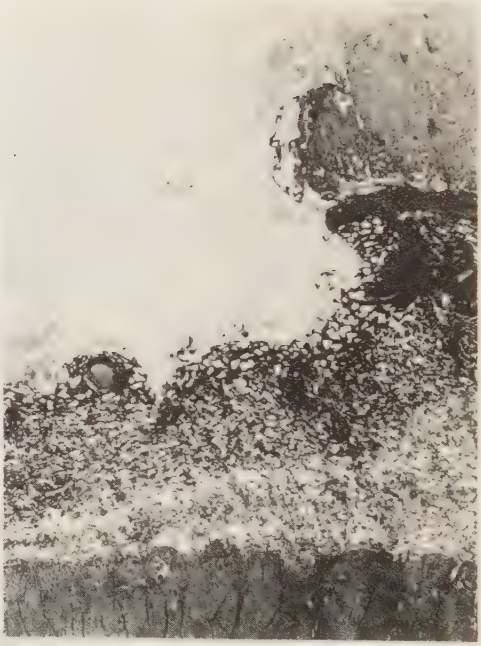


Abb. 19

Experimentell erzeugter Gewebedefekt unmittelbar nach Nd-Yag-Laserkoagulation: Nekrosezone 600-1000 µm, in der Mitte eine vollständig thrombosierte Arterie (Ø ca. 200 µm); Azanfärbung, Vergößerung 2,5 x 2,5

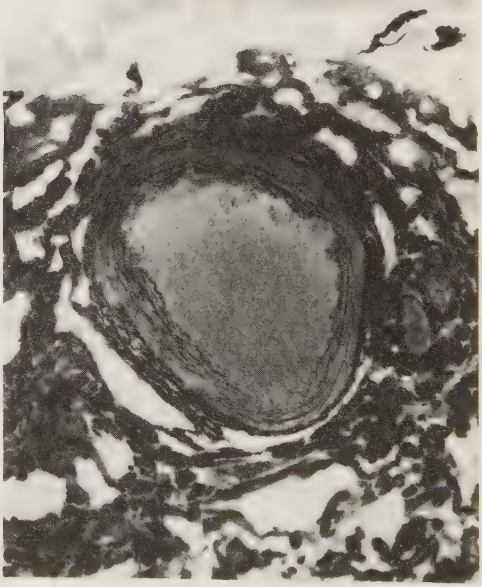


Abb. 20

Ausschnitt aus Abb. 19. Vollständig thrombosierte Arterie im Ulcusgrund nach Nd-Yag-Laserkoagulation; Azanfärbung, Vergrößerung 2,5 x 25

4.3.2. Abheilungsstadien der endoskopisch mit dem Nd-Yag-Laser gestillten blutenden "akuten" Ulcera

Makroskopischer Aspekt

4 und 6 Tage nach der Blutstillung fanden sich große mit Fibrin belegte Ulcera. Die verbliebene Wandstärke war - abhängig von der Zahl der zur Blutstillung erforderlichen Laserpulse - teilweise stark reduziert. Eine Verklebung der Serosa mit dem Omentum majus war in den meisten Fällen zu beobachten.
Nach 15 Tagen zeigte sich eine deutliche Verkleinerung der Ulcera mit sternförmiger Einziehung der Schleimhaut zum Ulcusdefekt hin.
32 Tage nach der Koagulation war ein mit Schleimhaut überdecktes abgeheiltes Ulcus mit sternförmiger Narbe nachweisbar, wobei das Zentrum des ehemaligen Defektes im Niveau deutlich tiefer lag als die umgebende Schleimhaut.
Nach 47 Tagen waren die ehemaligen Defekte kaum mehr auffindbar. Es bestanden nur noch minimale Niveauunterschiede zwischen dem ehemaligen Defekt und der Umgebung. Die sternförmig auf diesen Bezirk zulaufenden Falten waren nur noch andeutungsweise vorhanden.

Histologischer Aspekt

4 Tage nach Laserbestrahlung war der Schleimhautdefekt durch die entstandene Koagulationsnekrose größer als der ursprünglich mit dem "ulcer maker" erzeugte. Im Randbereich der Mucosa fand sich bereits eine Epithelwachstumsspitze, die zum Defekt hin gerichtet war (Abb. 21).

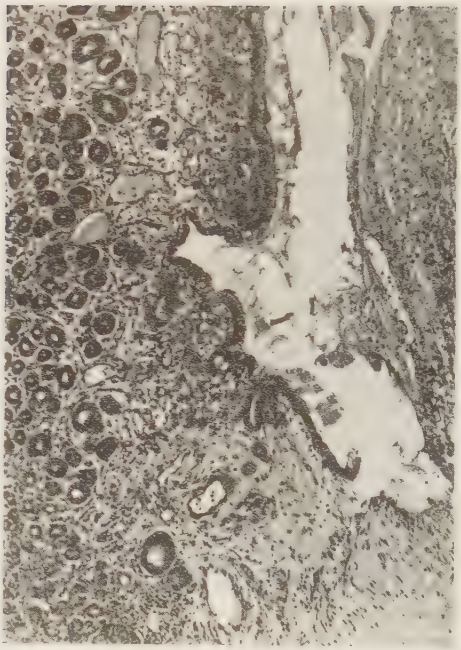


Abb. 21

Abheilungsstaduim 4 Tage nach Nd-Yag-Laserkoagulation eines blutenden Gewebedefektes: Einzeilige Epithelwachstumsspitze am Rand des Defektes. HE-Färbung, Vergrößerung: 2,5 x 10

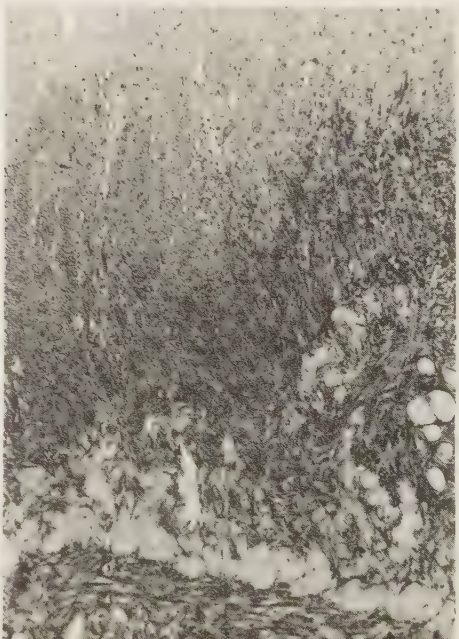


Abb. 22

Einsprossendes Bindegewebe im Ulcusgrund 4 Tage nach Nd-Yag-Laserkoagulation eines Gewebedefektes; v.G.-Färbung, Vergrößerung 2,5 x 10

Das nekrotische Gewebe zeigte nur noch Zellwandschatten ohne Zellsubstanz und ohne Kerne und eine Infiltration mit Rundzellen, vor allem mit Leukozyten. In der gesamten Ulcuszirkumferenz waren eine massive Fibroblasteninvasion und Gefäßeinsprossungen in die Nekrosezone zu beobachten (Abb. 22). Die Verklebungszone von Netzgewebe mit der Serosa reichte über die ganze Ulcusbreite. Die Serosa war an dieser Stelle nicht mehr abgrenzbar.

Nach 6 Tagen waren die Regenerationsvorgänge bereits weiter fortgeschritten. Die Zellinfiltration, sowohl im Ulcusrandgebiet als auch in der Nekrosezone, hatte zugenommen (Abb. 23, 24, 30, 31). Die Muscularis mucosae schien stärker aufgesplittert (Abb. 25). Die in einigen Präparaten mitangeschnittenen, im Querschnitt getroffenen größeren Arterien und Venen (Ø um 0,5 mm) waren durch hyalines Material verschlossen (Abb. 25, 26, 27). Bei mehreren histologischen Schnitten kamen eine im Längsschnitt getroffene Arterie und Vene zur Darstellung. Diese waren nur in ihrem bis an den Ulcusrand reichenden Abschnitt thrombosiert, während sie im weiteren Verlauf durch die Nekrosezone ein offenes Lumen aufwiesen (Abb. 28, 29). Dies dürfte auf den Kühleffekt des abströmenden Blutes zurückzuführen sein. Bei der Vene ließen sich außerdem Gefäßeinsprossungen in das umgebende nekrotische Gewebe nachweisen (Abb. 29).

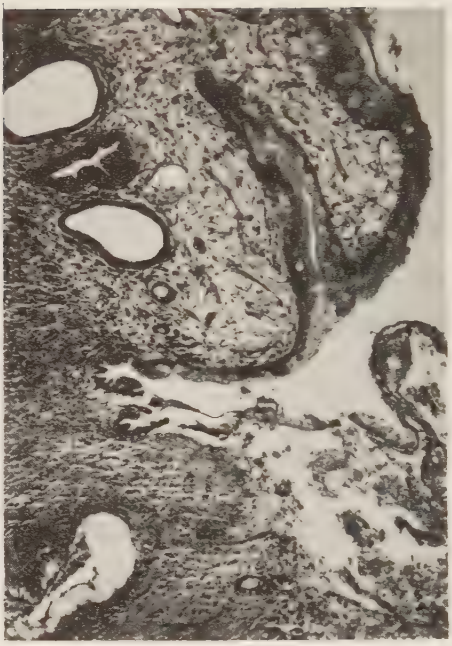


Abb. 23

Mucosaregeneration 6 Tage nach Nd-Yag-Laserkoagulation des Gewebedefektes mit Einsprossen einer einzeiligen Epithelwachstumsspitze am Rand des Defektes und Neubildung von Drüsen; am Rand ein teilweise koaguliertes Gefäß; HE-Färbung, Vergrößerung 2,5 x 10

Abb. 24 Gewebedefekt 6 Tage nach Nd-Yag-Laserblutstillung: Demarkation der Nekrosezone mit eingewachsenem Granulationsgewebe; am Rand der Mucosa einsprossende einzeilige Epithelwachstumsspitze; Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 2,5

Abb. 25

Randbezirk eines Gewebedefektes 6 Tage nach Nd-Yag-Laserblutstillung mit thrombotisch verschlossener Arterie im Randbereich des Ulcus (*); Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 2,5

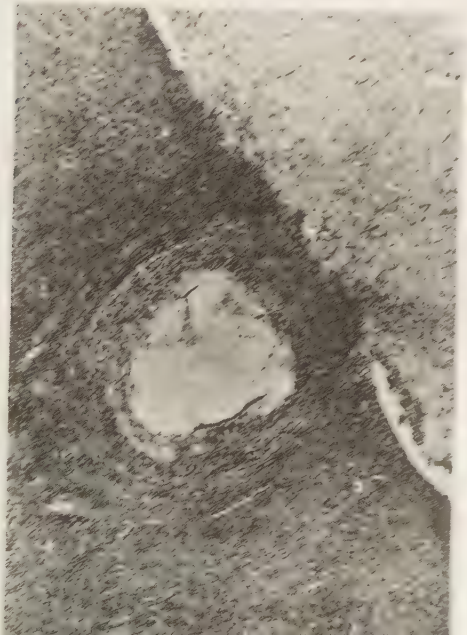


Abb. 26

Ausschnitt aus Abb. 25: Durch Koagulationsthrombus verschlossene Arterie; v.G.-Färbung, Vergrößerung: 2,5 x 25

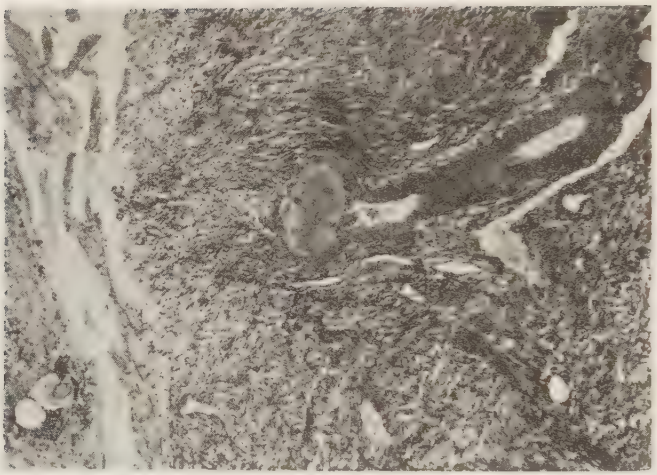


Abb. 27 Mit Koagulationsthrombus verschlossene Arterie eines laserkoagulierten Gewebedefektes 6 Tage nach Blutstillung; Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 10

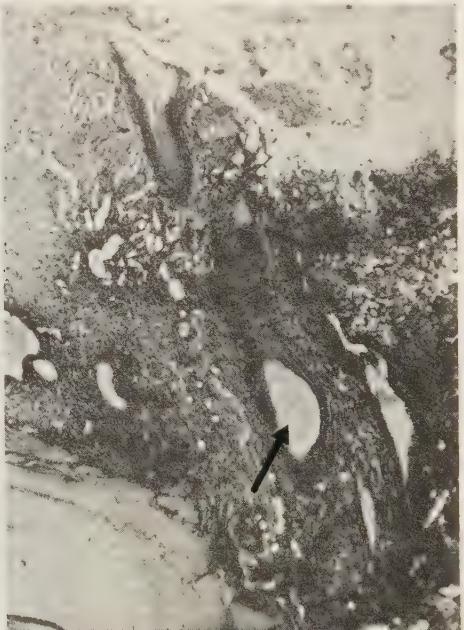


Abb. 28

Koagulierte Arterie im Ulcusgrund 6 Tage nach Nd-Yag-Laserblutstillung: Die Arterie hat in einem Teil des Nekrosebereichs noch ein offenes Lumen (↑) was auf den raschen Wärmeabtransport durch das Blut zurückzuführen ist. Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 2,5

Abb. 29

Einsprossendes Bindegewebe in die Nekrose (6 Tage nach Nd-Yag-Laserblutstillung); teilweise koagulierte Vene im Bereich der Nekrosezone mit Gefäßaussprossung (↑); Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 10

Abb. 30

Ulcusgrund 6 Tage nach Laserkoagulation des blutenden "akuten" Ulcus mit Demarkation der Nekrose, einsprossendem Granulations- und Bindegewebe. Die Muscularis propria ist unversehrt. Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 2,5

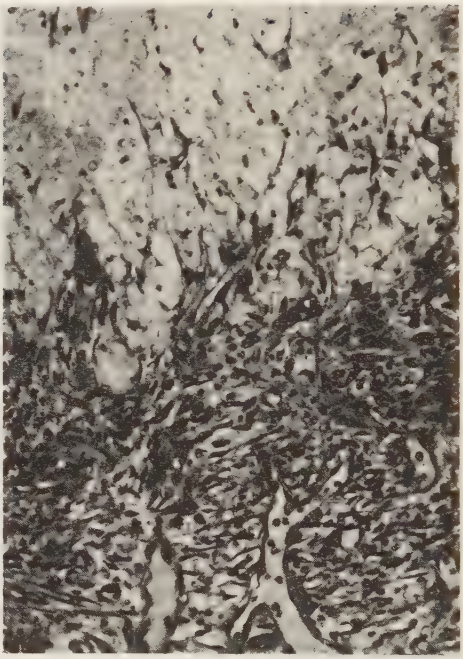


Abb. 31

Ausschnitt aus Abb. 30: Einsprossendes Bindegewebe und Gefäßneubildung; Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 25

Nach 15 Tagen war der Durchmesser des Ulcus bereits kleiner als der ursprüngliche Defekt. Die Regeneration der Mucosa war weit fortgeschritten. Das Oberflächenepithel mit seinen zylindrischen Zellen war im Randbereich regelrecht regeneriert. Spezifische Drüsen ließen sich jedoch noch nicht nachweisen. Die gesamte Nekrosezone war im Bereich der Submucosa und Muscularis propria durch Bindegewebe ersetzt, wobei die Richtung der Fasern von der Basis zur Oberfläche hin, also vertikal, verlief (Abb. 32). Die Gefäßneubildung reichte bis zum decken-

den Granulationsschorf. In der Muscularis mucosae zeigten sich einige Muskelfaserzüge, die zwischen den Bindegewebsfasern in die Richtung der ehemals zerstörten Gewebeanteile verliefen, aber teils aufgesplittert, teils quirlig angeordnet waren. Auch in der Muscularis propria waren - wenn auch spärlich - neugebildete Myozyten zu beobachten.

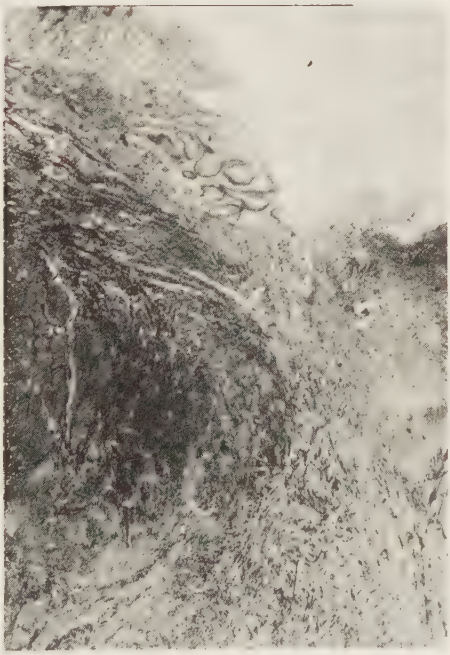


Abb. 32

Abheilender Gewebedefekt 15 Tage nach Nd-Yag-Laserblutstillung: Bindegewebiger Ersatz der Nekrosezone; im Bereich der Mucosa fortgeschrittene Regeneration der Drüsen und des Deckepithels; Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 2,5

32 Tage nach der Koagulation war der Gewebedefekt von der neugebildeten Mucosa vollständig überdeckt (Abb. 33). Die Schleimhaut hatte jedoch die ursprüngliche Höhe noch nicht ganz erreicht. Spezifische Drüsen waren nachweisbar (Abb. 35). In der Randzone der Muscularis mucosae ließen sich neugebildete Muskelfasern erkennen (Abb. 34). Das Gleiche war in der Muscularis propria zu beobachten.

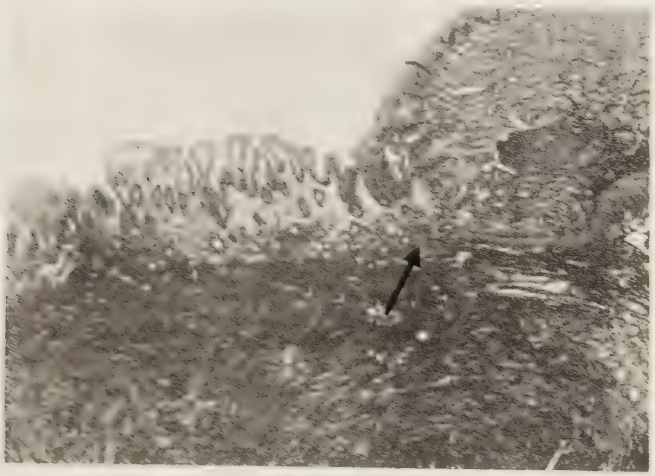


Abb. 33 Mit Mucosa überdecktes Ulcus, 32 Tage nach Nd-Yag-Laserblutstillung; am Rand einsprossende Muscularis mucosae (↑); Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 2,5

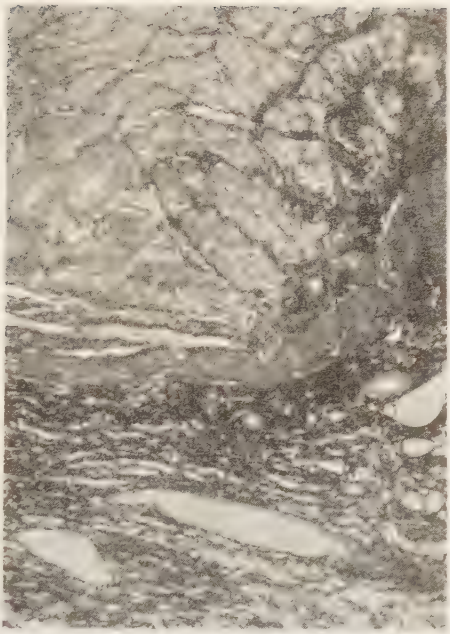


Abb. 34

Ausschnitt aus Abb. 33: Beginnende Regeneration der Muscularis mucosae; Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 10

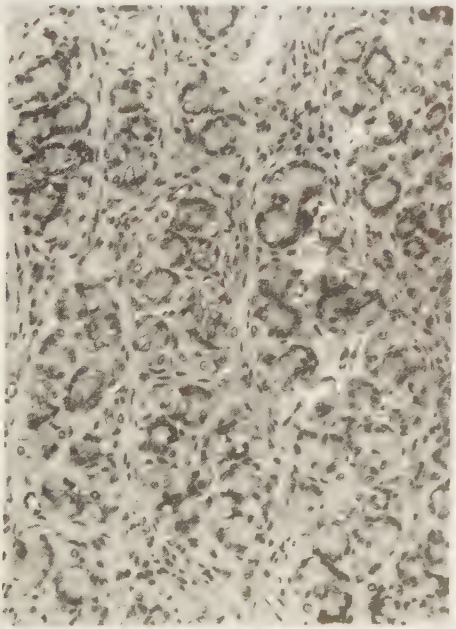


Abb. 35

Ausschnitt aus Abb. 33: Regeneration der spezifischen Drüsen; HE-Färbung, Vergrößerung: 2,5 x 25

Nach 47 Tagen war der ehemalige Defekt von einer normal hohen Mucosa überdeckt. Die Muscularis propria war in diesem Bereich weitgehend bindegewebig ersetzt, wobei der Bezirk bereits wesentlich kleiner war als unmittelbar nach Laserkoagulation (Abb. 36).

Abb. 36 Abgeheilter experimentell erzeugter Gewebedefekt, 47 Tage nach Nd-Yag-Laserblutstillung: Normale Höhe der Mucosa und bindegewebige Abheilung der Muscularis propria; Azanfärbung, Vergrößerung: 2,5 x 2,5

5. Diskussion

5.1. Gerätetechnik

Ein Vergleich mit anderen Nd-Yag-Laser-Koagulationssystemen für den endoskopischen Einsatz ist nicht möglich, da bisher nur das bei der vorliegenden Arbeit verwendete Modell entwickelt worden ist. Für die Transmission des Nd-Yag-Laserlichts ist derzeit noch die Nath'sche trikonische Quarzfaser notwendig. Die handelsüblichen Lichtleiter transmittieren das Nd-Yag-Laserlicht nur unbefriedigend oder gar nicht (31).
Die trikonische Quarzfaser erfordert wegen ihrer Empfindlichkeit einen separaten und abgedichteten Kanal im Endoskop, um sie vor Knickung und verschmutzenden Substanzen zu schützen. Der feste Einbau des Lichtleiters in das Endoskop wird durch den geringen Divergenzwinkel des aus der Faser austretenden Nd-Yag-Laserstrahls von 4,2° ermöglicht. Wegen dieses geringen Divergenzwinkels bleibt die Parallelstrahligkeit des Laserlichts annähernd erhalten. Bei der Koagulation ist dadurch ein Abstand des Endoskops von der Blutungsquelle bis zu einigen Zentimetern möglich, ohne daß eine wesentliche Änderung der Energiedichte/cm² und damit der Koagulationseigenschaften eintritt.
Bei den handelsüblichen Lichtleitern ist die Stabilität zwar größer, der Divergenzwinkel liegt jedoch bei mindestens 9°. Sie müssen deshalb nahe an den zu koagulierenden Defekt herangeführt werden, da bei größerem Abstand die Energiedichte/cm² so rasch absinkt, daß sie zur Koagulation nicht mehr ausreicht. Das bedeutet, daß der Lichtleiter wie eine Elektrokoagulationssonde durch das Endoskop einzuführen und zu handhaben ist. Diese Eigenschaften machen eine Blutstillung bei schlecht einsehbaren Blutungsquellen zum Teil

unmöglich. Außerdem besteht, trotz der Anwendung eines coaxialen CO_2-Gasstrahles, die Gefahr der Verschmutzung und damit der Zerstörung der Lichtleiterspitze, da, besonders bei starker Peristaltik, ein mechanischer Kontakt mit der Schleimhaut bzw. mit Blut oder Magensekret kaum vermieden werden kann.
Diese handelsüblichen Fasern werden von den Arbeitsgruppen, die den Argon-Laser bevorzugen, verwendet. Der in der Literatur beschriebene Einsatz des Argon-Lasers beschränkt sich fast ausschließlich auf tierexperimentelle Untersuchungen am eröffneten Magen (3, 8, 54, 55, 64) und, bei klinischer Anwendung, auf die Koagulation schwächerer gastrointestinaler Blutungen (z. B. Erosionen) oder potentieller Blutungsquellen (z. B. Hämangiome) (4, 9, 65).

Das handelsübliche einkanalige Endoskop bietet zwar den Vorteil der größeren Flexibilität und des geringeren Gerätedurchmessers, hat aber gleichzeitig den enormen Nachteil, daß die Lasersonde im Absaugkanal liegt, so daß während der Koagulation weder Blut noch Spülwasser abgesaugt werden kann. Bei einem zweikanaligen Gerät entfällt dieser Nachteil. Es fehlt jedoch ein jederzeit gezielt einsetzbarer Spülstrahl, mit dem einerseits die Blutungsquelle dargestellt und andererseits der Koagulationseffekt kontrolliert werden kann.
Zusammenfassend bietet das dreikanalige Endoskop folgende Vorteile:

1. Die Laserkoagulation kann ohne Zeitverlust, d. h. unmittelbar nach Lokalisation der Blutungsquelle, erfolgen.
2. Ein gezielter Spülstrahl zur Darstellung der Blutungsquelle ist jederzeit verfügbar.
3. Durch die Fixierung des Lichtleiters im Endoskop und den Abschluß des Lichtleiterkanals durch ein auswechselbares Quarzglasfenster ist dieser vor Zerstörung geschützt.

4. Trotz verminderter Flexibilität entspricht die Abwinkelbarkeit von 180° (mit Laserlichtleiter) der von Routine-Endoskopen.

5.2. Histologische Technik

Zur Beantwortung der Frage nach der Eignung von Laserstrahlen zur Blutstillung im Gastrointestinaltrakt, mit dem besonderen Augenmerk auf die Wirkung an Blutgefäßen, erschien die Formalinfixierung und anschließende Paraffineinbettung wegen der angegebenen starken Schrumpfung bis zu 25 % ungeeignet (50). Außerdem mußte eine Einbettung in Paraffin vermieden werden, da die Präparate oft lädiert werden und die Schnittdicke nicht exakt bestimmt werden kann. Die sich anbietende Fixierung nach Carnoy in Kombination mit der Kunststoffeinbettung nach v. Hirsch und Boellard (20, 29) lieferte zunächst unbrauchbare Schnitte, da die Gewebeblöcke im Zentrum bröckelig und im Randbereich zu hart waren. Durch Veränderung des Mischungsverhältnisses der Einbettungssubstanzen konnten qualitativ gute histologische Präparate erzielt werden.
Die so gewonnenen Schnitte ließen sich aber mit H.E. und nach van Gieson nicht anfärben. Deshalb mußten die Färberezepte so abgeändert werden, daß eine den Ausgangsfärbungen entsprechende Darstellung der einzelnen Gewebestrukturen möglich wurde.

5.3. Tierexperimentelle Ergebnisse

Zur Erzeugung der Schleimhautdefekte diente bei den vorliegenden Untersuchungen der "ulcer maker" (48). Als Nachteil stellte sich die extrem schlechte Steuerbarkeit under endoskopischen Bedingungen heraus. Der mit dem "ulcer

maker" gesetzte Schleimhautdefekt entsprach annähernd einem akuten, keinesfalls aber einem chronischen Ulcus, wie von Silverstein et al. (55) angegeben wurde. Im Gegensatz zum akuten Ulcus wies dieser Schleimhautdefekt einen sich teilweise einrollenden, weit überlappenden Rand auf, der die Koagulation sehr erschwerte.

Die mit dem Argon- und dem Nd-Yag-Laser an diesem Ulcusmodell erzielten Ergebnisse entsprachen jenen früherer Untersuchungen, bei denen die Schleimhautdefekte mit der Biopsiezange erzeugt worden waren (31, 32, 33). Unter den gleichen Bedingungen, d. h. mit der jeweils optimalen Leistungsdichte/cm², konnten mit dem Argon-Laser nur schwächere, mit dem Nd-Yag-Laser hingegen auch starke Blutungen gestillt werden. Die Ursache hierfür liegt in den unterschiedlichen Absorptionseigenschaften beider Laserarten. Die Argon-Laserstrahlung wird fast vollständig, die Nd-Yag-Laserstrahlung nur teilweise durch Hämoglobin absorbiert.
Beim Argon-Laser genügt eine Blutschicht von 0,2 mm, um die gesamte Strahlung zu absorbieren, beim Nd-Yag-Laser sind es dagegen 1,0 mm. Bei der Bestrahlung blutender Gefäße größeren Querschnitts mit dem Argon-Laser kommt es zwar zur Koagulation der Gefäßwand, aber nicht des Gefäßinhalts, da die Energie durch das strömende Blut so rasch abtransportiert wird, daß eine Thrombosierung nicht erreicht werden kann. Es kann jedoch an der Gefäßwand zu einer starken Wärmeakkumulation kommen, die eine Verdampfung und damit Zerstörung derselben herbeiführt. Eine Verstärkung der Blutung ist die Folge.
In der Augenheilkunde ist die geringe Eindringtiefe des Argon-Lasers für die Koagulation am Augenhintergrund von Vorteil, ja notwendig, da die Gefäßquerschnitte im Mikrometerbereich liegen. Das umliegende Gewebe und der Glaskörper werden außerdem durch die selektive Farbabsorption des

Argon-Lasers geschont.
Bei früheren tierexperimentellen Untersuchungen wurde beobachtet, daß selbst bei Mesenterialvenen von nur 1,5 mm Durchmesser durch Argon-Laserkoagulation nur ein dünner, wandadhaerenter Thrombus erzeugt werden konnte (32, 33, 34). Selbst bei makroskopisch thrombosiert erscheinenden Gefäßen trat nach Durchtrennung mit der Mikroschere in den meisten Fällen noch eine spritzende Blutung auf.
Die in der Literatur (8) beschriebene erfolgreiche Koagulation von Arterien bis zu einem Durchmesser von 1,0 mm und von Venen bis zu einem solchen von 2,0 mm mit dem Argon-Laser konnte von uns bei früheren Untersuchungen nicht bestätigt werden (32, 33, 34). Dabei muß hinzugefügt werden, daß jene Untersuchungen (8) lediglich an intakten Blutgefäßen durchgeführt worden waren.
Die positiven Ergebnisse bei der Stillung stärkerer arterieller Ulcus-Blutungen mit dem Argon-Laser, über die Silverstein et al. (54) und Frühmorgen et al. (9) berichteten, konnten von uns bei vorausgegangenen Untersuchungen (30, 31, 32, 33) ebenfalls nicht erzielt werden.

Um auszuschließen, daß diese Diskrepanz durch das unterschiedliche Blutungsmodell bedingt war, wurden die Ulcera in der vorliegenden Arbeit mit dem "ulcer maker" erzeugt. Dabei konnte mit dem Argon-Laser selbst an kleinen Gefäßen ($\varnothing < 0{,}4$ mm) keine oder nur eine teilweise Thrombosierung erzielt werden. Auch die bei klinischem Einsatz des Argon-Lasers von den anderen Arbeitsgruppen zahlenmäßig erhaltenen Ergebnissen sprechen dafür, daß blutende Gefäße mit größerem Durchmesser nicht koaguliert werden können (4, 9, 65). Demgegenüber konnte bei den vorliegenden Untersuchungen mit dem Nd-Yag-Laser eine vollständige Thrombosierung von Gefäßen, auch mit einem Durchmesser von über 0,4 mm,

erzielt werden. Um einen raschen Energieabtransport durch das strömende Blut zu verhindern, wurden hohe Ausgangsleistungen gewählt. Dabei sollte die Koagulation schneller erfolgen als der Energieabtransport durch das strömende Blut und möglichst den ganzen Gefäßstumpf erfassen. Die Expositionszeit ist so kurz zu wählen (Laserpulse von 1 - 2 sec Dauer), daß es nur zu einer Koagulation, nicht aber zur Verdampfung des Gewebes kommt. Außerdem soll dadurch die schädigende Wärmeabdiffusion in das umgebende Gewebe gering gehalten werden (31, 32). Nur die Schrumpfung des unmittelbar den Gefäßstumpf umgebenden Gewebes unterstützt die Blutstillung, da sie eine Reduzierung des Gefäßdurchmessers und Drosselung des Blutstromes bewirkt. Wenn eine größere Anzahl von Laserpulsen zur Koagulation erforderlich ist, sollten zwischen den Laserpulsen ausreichende Pausen eingehalten werden, um eine Wärmeakkumulation und -abdiffusion und eine damit verbundene Vergrößerung der Nekrosezone zu verhindern. Das nach wenigen Nd-Yag-Laserpulsen entstehende erhebliche Ödem setzt die Perforationsgefahr herab ("Zunahme" der Wanddicke) und ist außerdem für die Blutstillung von Bedeutung (Kompressionseffekt).
In der Literatur angegebene Koagulationsversuche mit dem Nd-Yag-Laser am Katzendarm (10) oder an der ausgespannten Kaninchenblase (26, 26a), bei denen Perforationen in einem hohen Prozentsatz beobachtet wurden, können aufgrund der minimalen Wandstärke der Organe dieser Tiere nicht zum Vergleich mit Hund und Mensch herangezogen werden. Weiterhin muß eingeschränkt werden, daß bei den Versuchen am Katzendarm keine kurzen Laserpulse, sondern Dauerpulse bis über 10 sec gewählt wurden.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Überlebensversuche bei Hunden ergaben, daß bei einer geringen Anzahl

von Laserpulsen die Nekrosezone die Muscularis propria gerade erreichte. Eine vollständige Zerstörung der Muscularis propria wurde in keinem Fall beobachtet, selbst wenn mit dem "ulcer maker" tiefe, bis an die Muscularis propria reichende Ulcera gesetzt und teilweise unter erheblicher Aufdehnung des Magens koaguliert wurden. Auch in diesen Fällen heilten die Ulcera ohne Perforation bis zum 32. Tag ab.

Eine Perforation am Hundemagen konnte beobachtet werden, wenn das mit dem "ulcer maker" erzeugte Ulcus bis in die Muscularis propria reichte, eine Anzahl von mehr als 30 Laserpulsen in rascher Aufeinanderfolge verabreicht (was einer Dauerbestrahlung gleichkommt) und der Magen während der Koagulation zusätzlich massiv aufgedehnt wurde. Die Perforation trat vor dem 3. Tag ein. Eine Perforation zu einem späteren Zeitpunkt scheint durch die bereits einsetzenden Regenerationsvorgänge verhindert zu werden.

Da bei der Notfallendoskopie auch Patienten mit gastrointestinalen Blutungen und gleichzeitigen Gerinnungsstörungen (z. B. bei Lebercirrhose sowie nach Einnahme salicylat- oder pyrazolonhaltiger Medikamente) zur Laserkoagulation kommen, wurde die Effektivität der Laser-Blutstillung an Hunden, die mit Heparin vorbehandelt wurden, überprüft. Während beim Argon-Laser 80 bis 160 Laserpulse zur Koagulation notwendig waren, um schwächere Blutungen stillen zu können, waren beim Nd-Yag-Laser - auch bei starken Blutungen - maximal 13 Laserpulse erforderlich. Durch diese Befunde wurde die eindeutige Überlegenheit des Nd-Yag-Lasers unterstrichen.

6. Zusammenfassung

1. Durch verschiedene technische Abwandlungen und Umbauten eines im Handel erhältlichen zweikanaligen Endoskops gelang es, ein Gerät zu entwickeln, das in Kombination mit dem Nd-Yag-Lasersystem und der Nath'schen trikonischen Quarzfaser bei der routinemäßigen Notfallendoskopie zur Blutstillung eingesetzt werden kann.

2. Zur Herstellung histologischer Präparate und Schnitte bewährte sich die Carnoy'sche Fixierung in Verbindung mit einer abgeänderten Kunststoffeinbettung nach v. Hirsch und Boellard. Die anschließenden Färbungen der Schnitte mit H.E., van Gieson und Azan, modifiziert in Zusammensetzung und Konzentration der Färbesubstanzen, lieferten zufriedenstellende Ergebnisse.

3. Vergleichende Untersuchungen am Modell des mit dem "ulcer maker" erzeugten blutenden Ulcus ventriculi am chirurgisch eröffneten Magen des Hundes ergaben eine eindeutige Überlegenheit des Nd-Yag-Lasers gegenüber dem Argon-Laser hinsichtlich Schnelligkeit und Zuverlässigkeit bei der Blutstillung. Dieses Ergebnis wurde bei Hunden, welche mit Heparin vorbehandelt waren, noch deutlicher.
   Die mit dem Argon-Laser erzeugten Nekrosezonen erreichten im äußersten Fall die Muscularis propria, nie jedoch die Serosa. Bei kleineren Blutgefäßen mit einem Durchmesser unter 0,4 mm wurde jedoch nur eine unvollständige Thrombosierung erreicht, bei größeren Gefäßen war eine Blutstillung unmöglich. Demgegenüber waren nach Nd-Yag-Laserkoagulation fünfmal tiefere Nekrosezonen nachweisbar, die bis in die Muscularis

propria hineinreichen konnten. Sämtliche im Koagulationsbereich liegende Gefäße waren thrombosiert. Die Serosa war nur unter extremen Bedingungen in die Nekrosezone einbezogen.

4. Um die Abheilung, insbesondere im Hinblick auf die Gefahr einer Perforation, zu überprüfen, wurden beim Hund unter endoskopischen Bedingungen blutende Ulcera ventriculi mit dem "ulcer maker" erzeugt, mit dem Nd-Yag-Laser koaguliert und nach festgelegten Zeitabständen histologisch untersucht.
Bereits 4 Tage nach Laserkoagulation waren erste Regenerationsvorgänge im Randbereich der Defekte zu erkennen. Der thrombotische Verschluß der koagulierten Gefäße war noch nach 6 Tagen nachweisbar. Am 15. Tag war im Ulcusgrund das nekrotische Gewebe weitgehend durch Bindegewebe ersetzt, der Defekt an der Oberfläche durch eine fortschreitende Regeneration der Mucosa in seinem Durchmesser wesentlich reduziert. Nach 32 Tagen war der ehemalige Defekt bereits vollständig von einer, wenn auch niedrigen Mucosa bedeckt, in der auch spezifische Drüsen nachgewiesen werden konnten. Die Muscularis mucosae und Muscularis propria ließen zu diesem Zeitpunkt das Einsprossen von Myozyten erkennen. Nach 47 Tagen war die ursprüngliche Höhe der Schleimhaut wieder erreicht.

5. Die Gefahr der Perforation bei der Anwendung des Nd-Yag-Lasers war nicht allein durch die Strahleindringtiefe bedingt. Erst eine Dauerbestrahlung (> 10 sec/Puls) oder die Verabreichung zahlreicher, unmittelbar aufeinanderfolgender Laserpulse oder eine Reduzierung der Magenwanddicke mit dem "ulcer maker" auf weniger als

0,9 mm führten zu einer Perforation. Diese trat innerhalb der ersten drei Tage auf. Die Perforationsgefahr wurde in allen Fällen durch ein bei der Koagulation rasch entstehendes, massives Ödem vermindert.

7. Literaturverzeichnis

(1) Bodem, F., Reidenbach, H.D., Frühmorgen, P., Brand, H.: Ankopplung eines Argon-Lasers höherer Leistung an einen hochflexiblen ummantelten Plastik-Lichtleiter zur Durchführung endoskopischer Photokoagulation.
Biomed. Technik 20, Ergänzungsband, 285, (1975).

(2) Denck, H.: Die endoskopische Behandlung von Ösophagusvarizen. Chirurg 48, 212 (1977).

(3) Dwyer, R.M., Haverback, B., Bass, M., Cherlow, J.: Laser-induced hemostasis in the canine stomach. JAMA 231, 486 (1975).

(4) Dwyer, R.M.: Persönliche Mitteilung.

(5) Einstein, A.: Zur Quantentheorie der Strahlung. Phys. Zeit 18, 121 (1917). Zit. n. Kiefer, J.: Ultraviolette Strahlen. Berlin, New York: de Gruyter 1977.

(6) Feifel, G., Heberer, G.: Die Problematik der akuten oberen gastrointestinalen Blutung. Chirurg 48, 204 (1977).

(7) Fidler, J.P.: Comparison of the CO_2 laser excisions of burns with other thermal knives. In: Kaplan, I. (ed.), Laser surgery. Proceedings of the 1st International Symposium of Laser Surgery 1975. Jerusalem: Jerusalem Academic Press 1976.

(8) Frühmorgen, P., Kaduk, B., Bodem, F., Reidenbach, H.D., Demling, L.: Endoskopische Photocoagulation von Gefäßen und Blutungen mit Laserstrahlen. In: Lindner, H. (Hrsg.). Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie, Bd. 7. Baden-Baden: Witzstrock 1976.

(9) Frühmorgen, P., Bodem, F., Reidenbach, H.D., Kaduk, B., Demling, L.: Klinische Erfahrungen mit einer neuen Methode der Laser-Koagulation. Dtsch. med. Wschr. 101, 1305 (1976).

(10) Frühmorgen, P., Kaduk, B., Reidenbach, K.H., Bodem, F., Demling, L.: Vergleichende Untersuchungen zur fiberendoskopischen Lichtkoagulation mit einem Argon-Ionen- und einem Neodym-Yag-Laser. In: Lindner, H. (Hrsg.), Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie, Bd. 8. Baden-Baden: Witzstrock 1977.

(11) Goodale, R.L., Okoda, A., Gonzales, R., Borner, J.W., Edlich, R.F., Wangensteen, O.H.: Rapid endoscopic control of bleeding gastric erosions by laser radiation. Arch. Surg. 101, 211 (1970).

(12) Goldman, L.: Comparison of the biomedical effects of the exposure of human tissues to low and high energy lasers. Laser 122, 802 (1965).

(13) Goldman, L., Gray, J.A., Goldman, J., Goldman, B., Meyer, R.: Effect of laser beam impacts on teeth. J. Amer. Dent. Assoc. 70, 155 (1965).

(14) Goldman, L., Hornby, P., Meyer, R., Goldman, B.: Impact of the laser on dental caries. Nature 203, 417 (1964).

(15) Goldman, L., Igelman, J.M., Richfield, D.F.: Impact of the laser on nevi and melanomas. Arch. Dermat. 90, 71 (1964).

(16) Goldman, L., Richfield, D.F.: The effects of repeated exposures to laser beam. Acta Dermat. Venerol. 44, 264 (1964).

(17) Goldman, L., Rockwell, R.J., Meyer, R., Otten, R.: Investigative studies of the laser in the treatment of basal cell epitheliomas. South. Med. J. 61, 735 (1968).

(18) Heinkel, K.: Die Gastroskopie des Magens. In: Boecker, W. (Hrsg.), Speiseröhre-Magen. Vierte Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung. Stuttgart: Thieme 1967.

(19) Henning, N.: Lehrbuch der Gastroskopie. Leipzig: Barth 1935.

(20) v. Hirsch, Th., Boellard, J.W.: Methacrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histologie. Z. wiss. Mikroskopie 64, 24 (1958).

(21) Hunt, P.S., Johnston, G.W., Rodgers, H.W.: The emergency management of bleeding esophageal varices with sclerosing injections. Brit. J. Surg. 56, 305 (1969).

(22) Jako, G.J.: Laser surgery of the vocal cords. Laryngoscope 82, 2204 (1972).

(23) Jako, G.J., Polanyi, Th.G.: Carbon dioxide laser surgery in otolaryngology. In: Kaplan, I. (ed.), Laser surgery. Proceedings of the 1st International Symposium on Laser Surgery, 1975. Jerusalem: Jerusalem Academic Press 1976.

(24) Kapany, N.S., Peppers, N.A., Zweng, H.C., Flocks, M.: Retinal photocoagulation by lasers. Nature 199, 146 (1963).

(25) Kaplan, I., Ger, R.: The carbon dioxide laser in clinical surgery. Israel J. Med. Sci. 9, 79 (1973).

(26) Keiditsch, E., Langer, E., Staehler, G., Hofstetter, A., Ebner, H.: Histologische Veränderungen an der Kaninchenblase nach Laserbestrahlung. In: Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (Hrsg.), Proceedings of the Symposium Lasers in Medicine and Biology. Neuherberg 1977. Neuherberg: Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF, BPT 5) 1977.

(26a) Keiditsch, E.: Persönliche Mitteilung.

(27) Ketcham, A.S., Hoye, R.C., Riggle, G.C.: A surgeons appraisal of the laser. Surg. Clin. North Amer. 47, 1249 (1967).

(28) Ketcham, A.S., Minton, J.P.: Laser radiation as a clinical tool in cancer therapy. Fed. Proc. 24 Suppl. 14, 159 (1965).

(29) Kiefhaber, P.: Die Umwandlung eines experimentell erzeugten arteriellen Abscheidungsthrombus. Ein Beitrag zur Morphogenese der Arteriosklerose. Inaugural Dissertation, Med. Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, 1965.

(30) Kiefhaber, P., Teufel, H., Moritz, K.: Erste Laserendoskopie mit einem flexiblen Transmissionssystem. In: Ottenjann, R. (Hrsg.), Fortschritte der Endoskopie Bd. 6. Stuttgart: Schattauer 1975.

(31) Kiefhaber, P., Nath, G., Moritz, K., Gorisch, W., Kreitmair, A., Schramm, W.: Eigenschaften verschiedener Lasertransmissionssysteme und ihre Eignung für die endoskopische Blutstillung. In: Lindner, H. (Hrsg.), Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie Bd. 7. Baden-Baden: Witzstrock 1976.

(32) Kiefhaber, P., Nath, G., Moritz, K.: Endoskopische Blutstillung gastrointestinaler Blutungen mit einem leistungsstarken Neodym-Yag-Laser. Chirurg 48, 198 (1977).

(33) Kiefhaber, P., Nath, G., Moritz, K.: Endoscopical control of massive gastrointestinal hemorrhage with a high-power neodymium-Yag laser. Progr. Surg. 15, 140 (1977).

(34) Kiefhaber, P., Nath, G., Moritz, K., Kreitmair, A.: Der Einsatz des Nd-Yag-Lasers bei der endoskopischen Blutstillung im Rahmen der Notfallendoskopie. In: Lindner, H. (Hrsg.), Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie. Bd. 8. Baden-Baden: Witzstrock 1977.

(35) Koester, C.J., Snitzer, E., Campbell, C.J., Rittler, M.C.: Experimental laser retinal coagulator. J. Opt. Soc. Amer. 52, 607 (1962).

(36) McGuff, P.E., Deterling, R.A., Jr., Gottlieb, L.S., Fahimi, H.D., Bushnell, D.: Surgical applications of laser. Ann. Surg. 160, 765 (1964).

(37) Maiman, Th.: Stimulated optical radiation in ruby. Nature 187, 493 (1960).

(38) Mester, E., Gyenes, G., Tota, J.G.: Experimentelle Untersuchungen der Wirkung von Laserstrahlen auf die Wundheilung. Z. exper. Chir. 2, 94 (1969).

(39) Mester, E., Spiry, T., Szende, B., Tota, J.G.: Wirkung von Laserstrahlen auf die Wundheilung. Z.exper. Chir. 4, 307 (1971).

(40) Minton, J.P., Zelen, M.: A method for predicting malignant tumor destruction by laser radiation. J. Nat. Cancer Inst. 34, 291 (1965).

(41) Nath, G., Fidler, J.: High power nd-YAG-laser surgery with a fiber-optic delivery system. 1st European Electro Optics Markets and Technology Conference Geneva 1972. Richmond: IPC Science and Technology Press, Kingprint 1973.

(42) Nath, G., Gorisch, W., Kiefhaber, P.: First laser endoscope via a fiberoptic transmission system. Endoscopy 5, 208 (1973).

(43) Nath, G., Gorisch, W., Kreitmair, A., Kiefhaber, P.: Transmission of a powerful argon laser beam through a fiber-optic flexible gastroscope for operative gastroscopy. Endoscopy 5, 213 (1973).

(44) Orloff, M.J., Halasz, N.A., Lipman, C., Schwabe, A.D., Thompson, J.C., Weidner, W.A.: The complications of cirrhosis of the liver. Ann. intern. Med. 66, 165 (1967).

(45) Paquet, K.J., Engel, C.: Die Wandsklerosierung des Ösophagus in der Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung und der drohenden Hämorrhagie bei dekompensierter Leberfunktion. Z. Gastroenterologie 12, 395 (1974).

(46) Pesch, H.J., Koch, H., Classen, M.: Experimentelle und histologische Untersuchungen zur Elektrokoagulation blutender Läsionen im oberen GI-Trakt. Leber Magen Darm 3, 172 (1973).

(47) Planck, M.: Ann. Physik 4, 553 (1901). Zit. n. Kiefer, J. (Hrsg.), Ultraviolette Strahlen. Berlin, New York: de Gruyter 1977.

(48) Protell, R.L., Silverstein, F.E., Piercey, J., Dennis, M., Sprake, W., Rubin, C.E.: A reproducible animal model of acute bleeding ulcer - the "ulcer maker". Gastroenterology 71, 961 (1976).

(49) Reidenbach, H.D., Bodem, F., Frühmorgen, P., Brand, H.: Eigenschaften und Einsatzmöglichkeiten eines flexiblen Kunststofflichtleiters im Bereich höherer Lichtleistungen zur Photokoagulation. Biomed. Technik 20 (Ergänzungsband), 293 (1975).

(50) Romeis, B.: Mikroskopische Technik. München, Wien: Oldenbourg 1968.

(51) Schindler, R.: Bericht über 120 Fälle von Gastroskopie. Dtsch. med. Wschr. 48, 310 (1922).

(52) Schindler, R.: Gastroscopy, 2nd ed., Chicago: University of Chicago Press 1937.

(53) Schreiber, H.W., Kortmann, K.B., Schumpelick, V.: Indikationen zur operativen Therapie des peptischen Ulkus. In: Creutzfeld, W., Classen, M. (Hrsg.), Ergebnisse der Gastroenterologie 1977. Gräfelfing: Demeter 1978.

(54) Silverstein, F.E., Protell, R.L., Gulacsik, C., Auth, D.C., Deltenre, M., Dennis, M., Piercey, J., Rubin, C.: Endoscopic laser treatment. III. Development and testing of a gas-jet-assisted argon laser waveguide in control of bleeding experimental ulcers. Gastroenterology 74, 232 (1977).

(55) Silverstein, F.E., Rubin, C., Auth, D.C.: Fiberendoscopic control of experimental bleeding by laser photocoagulation. Gastroenterology 68, 1046 (1975).

(56) Staehler, G., Hofstetter, A., Siepe, W.: Endoskopische Laserbestrahlung von Harnblasentumoren. In: Gesellschaft f. Strahlen- und Umweltforschung (Hrsg.), Proceedings of the Symposium Lasers in Medicine and Biology. Neuherberg: Gesellschaft f. Strahlen- und Umweltforschung (GSF, BPT 5) 1977.

(57) Staehler, G., Hofstetter, A., Schmiedt, E., Keiditsch, E., Gorisch, W., Weinberg, W.: Zerstörung von Blasentumoren durch endoskopische Laserbestrahlung. Deutsches Ärzteblatt 12, 681 (1978).

(58) Stellar, S., Polanyi, T.G., Bredmeier, H.C.: Experimental studies with the carbon dioxide laser as a neurosurgical instrument. Med. biol. Eng. 8, 549 (1970).

(59) Stern, R.H., Sogannes, R.S.: Laser beam effects on dental hard tissues. J. Dent. Res. 43, 873 (1964).

(60) Streicher, H.J.: Der Notfall: Gastrointestinalblutung. Stuttgart: Thieme 1972.

(61) Strong, M.S., Jako, G.J.: Laser surgery in the larynx. Ann. OT. 81, 791 (1972).

(62) Taleff, M., Rittler, E.J., Rockwell, R.J., Stospeich, B.C.: Lasercoagulation of the retina using the argon laser. Ann. J. Ophth. 67, 666 (1969).

(63) Tradowsky, K.: Laser, Würzburg: Vogel 1968.

(64) Waitman, A.M., Spira, T., Chrysanthou, C.P., Stenger, R.J.: Fiberoptic coupled argon laser in the control of experimentally produced gastric bleeding. Gastroint. Endoskopy 22, 78 (1975).

(65) Waitman, A.M.: Persönliche Mitteilung.

(66) Wirthlin, L.R., van Urk, H., Malt, R.B., Malt, R.A.: Predictors of surgical mortality in patients with cirrhosis and nonvariceal gastroduodenal bleeding. Surg. Gynecol. Obstet. 139, 65 (1974).

(67) Wodak, E.: Die konservative Behandlung der Ösophagusvarizen. H.N.O. 13, 131 (1958).

(68) Zweng, H.C., Flocks, M.: Clinical experiences with laser photocoagulation. Fed. Proc. 24(1), 65 (1965).

L e b e n s l a u f

Karin M o r i t z, geb. 8. Juni 1937 in Stuttgart.

Eltern: Robert Moritz-Gaa, gestorben 1956 in Stuttgart.
Ruth Moritz, geb. Gerbert.

1944-1948	Volksschule
1948-1957	Humanistisches Hölderlin Gymnasium. Stuttgart.
1957	Abitur.
1957-1964	Ausbildung als Designer: Industrie, Textilingenieurschule Krefeld; Staatliche Akademie der bildenden Künste, Stuttgart.
1964	Staatsexamen als Designer.
1964-1968	Industrietätigkeit als Designer für Neuentwicklungen.
1968-1973	Medizinstudium: 2 Semester Freie Universität Berlin; Vorphysikum; danach Ludwig-Maximilians-Universität München.
1973	Medizinisches Staatsexamen.
1973-1974	Medizinalassistentin in der II. Medizinischen Klinik der Universität München und in der Chirurgischen Klinik der Universität München.
1974	Approbation.
1974	Wissenschaftliche Assistentin bei dem Forschungsvorhaben Dr. Kiefhaber, II. Medizinische Klinik der Universität München - Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, München; (Laser in Medizin und Biologie; "Die Anwendung von Laserstrahlen zur endoskopischen Blutstillung gastrointestinaler Blutungen").
1975	Januar und Februar; Stationsvertretung in der II. Medizinischen Klinik der Universität München.
Seit 1975	Wissenschaftliche Assistentin, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München (vormals II. Medizinische Klinik der Universität); Forschungsvorhaben Dr. Kiefhaber.